LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
D431 .G63 1927 OLD
Physiologische theorie der vererbung / v
24503090570

PHYSIOLOGISCHE THEORIE DER VERERBUNG

VON

RICHARD GOLDSCHMIDT

D431
G63
1927

LANE

MEDICAL LIBRARY

LEVI COOPER LANE FUND

PHYSIOLOGISCHE THEORIE DER VERERBUNG

VON

PROFESSOR DR. RICHARD GOLDSCHMIDT
2. DIREKTOR DES KAISER WILHELM-INSTITUTS FÜR BIOLOGIE
IN BERLIN-DAHLEM

MIT 59 ABBILDUNGEN

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1927

LANE LIBRARY

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1927 BY JULIUS SPRINGER IN BERLIN.

LANE LIBRARY

G63
1927

MEINER FRAU

66490

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/physiologischeth0000rich

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung 1

I. Allgemeine Entwicklung der Theorie 4

1. Die allgemeinen Voraussetzungen 4

2. Faktorenlehre und Vererbungstheorie 5

3. Möglichkeiten der Analyse 8

4. Die Vererbung des Geschlechts als Ausgangspunkt 10

a) Geschlechtsgene und Mendelfaktoren 10

b) Die relativen Quanten der Differenzierungsgene 11

c) Das Beweismaterial der Lymantriaversuche 15

d) Weitere direkte Beweise der Quantitätstheorie aus der triploiden Intersexualität 20

e) Die entwicklungsphysiologische Interpretation 22

f) Darstellung der entwicklungsphysiologischen Interpretation in Kurvenform 25

g) Zusatzhypothesen 32

h) Beziehungen zur Faktorentheorie 33

5. Übertragung auf die Theorie der Vererbung 37

a) Geschlechtliche und somatische Determinierung 37

b) Allgemeine Ausführung 39

c) Durchführung an einem Beispiel 41

II. Einzelausführung 49

1. Die Quantität der Gene am Ausgangspunkt 49

a) Dominanzwechsel und multipler Allelomorphismus 50

α) Multipler Allelomorphismus in entwicklungsphysiologischer Analyse S. 51. — β) Multipler Allelomorphismus und Addition von Genen S. 59. — γ) Dominanz S. 69.

b) Der wirkliche Ausfall von Genen 76

c) Genvervielfachung durch Besonderheiten der Chromosomen 81

d) Multiple Faktoren (Polymerie) 87

e) Mutation 90

f) Phänotypische Identität von Modifikation und Mutation . 95

g) Die Bereitstellung der Genquanten im Chromosom 96

h) Die chemische Natur des Gens 100

2. Die abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten 103

A. Allgemeine Entwicklungsphysiologie im Rahmen der Theorie 103

a) Aktivierung der Reaktionen und Promorphologie des Eies 104

b) Die Bereitung der formbildenden Stoffe 113

c) Die Lokalisation der formbildenden Stoffe 117
d) Beziehungen zur Furchung 124
e) SPEMANNS Organisatoren und die Chemodifferenzierung . 131
f) Regulation, Selbstdifferenzierung 137
g) Chemodifferenzierung und zelluläre Differenzierung . . 144
B. Die Determinationspunkte 147
a) Material der Intersexualitätsexperimente 147
b) Nochmals über Selbstdifferenzierung 158
c) Beziehung zu Genen 158
d) Weitere Beispiele 159
C. Das Zeichnungsmuster des Schmetterlingsflügels 162
a) Allgemeine Grundtatsachen 163
b) Die Entwicklung 165
c) Determinationspunkte 169
d) Das Schichtungsphänomen 171
e) Die genetischen Beziehungen 174
α) Farbmutationen S. 174. — β) Melanismus S. 175. — γ) Gene des Gesamtmusters S. 186. — δ) Geschlechtskontrolle S. 191.
f) Modifizierbarkeit 195
D. Ergänzendes zum Problem des Musters 202
a) Das Prinzip der doppelten Sicherung 202
b) Die „Systembedingungen" 204
E. Weiteres Material für die abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten 209
a) Störung des Zusammenspiels der Reaktionsabläufe . . 209
b) Beziehung zur Phylogenie 219
c) Hormonale Koordination 220
d) Morphogenese, Histogenese, Physiogenese 226
e) Zyklische Vererbung 227
F. Regeneration und Ganzheit 230

3. Formbildende Stoffe und Hormone 237
Schluß 241

Einleitung.

Im folgenden seien Gedankengänge zu einer Theorie der Vererbung weiter ausgearbeitet, die bereits mehrfach von mir mehr oder weniger ausführlich dargestellt wurden. Die Grundsätze wurden bereits 1917 veröffentlicht[1]) und eine ausführlichere Bearbeitung 1920[2]). Diese Gedankengänge entstanden also zu gleicher Zeit, als der unvergeßliche Theodor Boveri kurz vor seinem Tod schrieb: „Über die Vererbung selbst aber, d. h. über die Frage, wie die in der Zygote gegebene Konstellation zu jenem Erbeffekt hinführt, mit dem der Vererbungsforscher arbeitet, darüber erfahren wir nichts; denn darüber wissen wir eben, trotz aller exakten Vererbungslehre, so gut wie nichts." Ich glaube nun bereits damals einen beträchtlichen Schritt von diesem „Nichts" weggetan zu haben. Da meine Theorie physiologischer Natur ist, so ist es verständlich, daß sie Beachtung vor allem bei physiologisch und entwicklungsphysiologisch orientierten Biologen gefunden hat. Von dem engeren Kreis der Genetiker blieb sie aber, von einigen erfreulichen Ausnahmen abgesehen, so gut wie unbeachtet. Das hat wohl mehrere Gründe. Einmal weichen meine experimentellen Arbeiten in Fragestellung wie Lösungen von der herkömmlichen Methode der Genetik, die sich auf Faktorenanalyse beschränkte, so ab, daß der orthodoxe Mendelianer nichts mit ihnen anzufangen wußte. Wenn sie überhaupt von solchen Autoren erwähnt werden, so geschieht es oft im Sinn einer seltsamen Kuriosität. Oder es wird nur ein kleiner, aber besonders ketzerischer Punkt, die Ablehnung der unbedingten Stabilität des Gens, herausgegriffen und die entscheidenden positiven Punkte übersehen. Ein anderer Hauptgrund für die Nichtbeachtung liegt wohl in dem Zufall, daß diese Arbeiten in die gleiche Zeit fallen, wie die glänzenden Entdeckungen

[1]) Goldschmidt, R.: A preliminary report on some genetic experiments concerning evolution. Americ. naturalist Bd. 52. 1917.

[2]) Goldschmidt, R.: Die quantitativen Grundlagen von Vererbung und Artbildung. Vorträge und Aufs. Entwicklungsmech. Org. H. 24. 1920.

der Drosophilaforscher. Diese lenkten das Interesse der Genetiker fast ausschließlich auf das Problem des Erbmechanismus und zweifellos mit Recht, da dies Problem durch die bewundernswerte Leistung der Morganschule eine ebenso unerwartete wie völlige Lösung fand. Diese Tatsache aber täuschte vielen Genetikern die Idee vor, daß hier auch eine Vererbungstheorie gefunden sei, so daß ihnen das Interesse für Arbeiten, die über die Erforschung des Erbmechanismus hinausgingen, fehlte. Endlich mag auch dazu beigetragen haben die Entstehung einer Schule von Genetikern (besonders in Amerika), denen biologische Kenntnisse außerhalb des reinen Mendelismus nicht notwendig erschienen, so daß ihnen die Kenntnis der Arbeiten der ihrer eigenen Richtung nächststehenden Schulen völlig genügend war.

Eine Vererbungstheorie sollte natürlich für alle Lebewesen gültig sein, Tiere und Pflanzen. Wenn ich im folgenden meine Beispiele hauptsächlich aus dem Tierreich wähle, so soll dies nicht etwa eine Unterschätzung des botanischen Materials bedeuten, sondern nur eine Beschränkung auf die mir als Zoologen geläufigen Objekte, auch da, wo sich vielleicht aus dem Pflanzenreich besonders lehrreiche Beispiele anführen ließen. Dies ist zweifellos ein Mangel, den ich aber glaubte sicheren Irrtümern, die aus ungenügender eigener Anschauung entstehen müßten, vorziehen zu sollen. Ist doch auch eine vollständige Beherrschung nur des tierischen Materials dem einzelnen heute kaum mehr möglich.

Das Folgende kann als eine Neubearbeitung des 1. Abschnittes meiner seit langem vergriffenen Schrift „Die quantitativen Grundlagen von Vererbung und Artbildung", in der die Theorie zum erstenmal ausführlich entwickelt wurde, aufgefaßt werden. In den fast 10 Jahren, die seit Abfassung jener Schrift vergangen sind, glaube ich im Ausbau der ursprünglichen Gedankengänge wesentlich weitergekommen zu sein, wie die folgenden Ausführungen beweisen sollen. Vielleicht kommt auch einmal der Zeitpunkt für eine Neubearbeitung des anderen, deszendenztheoretischen Teils jener Arbeit. Die auszuführende Theorie ist nicht am grünen Tisch entstanden, sondern wurde logisch aus den Ergebnissen umfangreicher und langwieriger Experimente entwickelt. Schon dadurch unterscheidet sie sich von dem, was man gewöhnlich als Vererbungs-

theorien bezeichnet. Man mag vielleicht sagen, daß es besser sei, es bei seinen Experimentalergebnissen bewenden zu lassen und sich auf die Beschreibung dieser zu beschränken. Solchem extrem empiristischen Standpunkt mögen ein paar Sätze eines Physikers entgegengehalten werden, der selbst besonders viele wichtige Experimentalergebnisse seiner Wissenschaft geschenkt hat. Die Worte RUTHERFORDS[1]) mögen dieser Arbeit zugleich als Motto dienen: „Das Experiment ohne die Phantasie oder die Phantasie ohne Rückhalt am Experiment kann nur wenig leisten, der wirksame Fortschritt setzt die glückliche Legierung beider Kräfte voraus."

Vielleicht erscheint es verwegen, überhaupt für ein so verwickeltes Phänomen, wie es die Vererbung zu sein scheint, eine einfache Erklärung zu suchen. Denn tatsächlich ist unsere Theorie, soweit wie sie geht, außerordentlich einfach, wenn auch vielleicht einzelne Detailausführungen verwickelt klingen. Erst kürzlich wurde mir für einen kleinen Teil dieser Theorie der Vorwurf gemacht, daß es unmöglich sei, für ein anscheinend so kompliziertes Phänomen eine einfache Erklärung zu geben. Auch demgegenüber möchte ich einen Satz des gleichen Physikers zitieren: „Die Natur scheint einfach zu arbeiten, und je fundamentaler das Problem oft ist, desto einfacher sind die Begriffsbildungen, die zu seiner Erklärung notwendig sind." Im übrigen dürfte ja der Maßstab für den Wert einer Theorie gegeben sein in dem Umfang der Tatsachen, die sie einer einheitlichen Betrachtung unterordnet, und in der Möglichkeit, weitere Versuchsergebnisse vorauszusagen.

---

[1]) RUTHERFORD, SIR E.: Die elektrische Struktur der Materie. Naturwissenschaften 1924, S. 1.

Anm. b. d. Korrektur: Da es sich hier um die Entwicklung einer Theorie, nicht um eine lehrbuchmäßige Darstellung handelt, so ist an keinem Punkt eine erschöpfende Diskussion der Literatur versucht. Die nach Abschluß des Manuskripts erschienenen Bücher von HAECKER: Pluripotenzerscheinungen, Fischer, Jena; MORGAN: The theory of the gene, Yale Univ. Press, wie andere nach Ostern 1926 mir bekannt gewordene Arbeiten konnten nicht mehr berücksichtigt werden.

I. Allgemeine Entwicklung der Theorie.

1. Die allgemeinen Voraussetzungen.

Welche Ansprüche müssen an eine Theorie der Vererbung gestellt werden? Vererbung ist in der üblichen Ausdrucksweise ein Begriff, der die folgende Kette von Vorgängen umschreibt: In den Geschlechtszellen der Lebewesen ist etwas vorhanden, das dafür sorgt, daß aus ihnen ein Lebewesen sich entwickelt, das — vollständige Homozygotie der Eltern vorausgesetzt und ebenso völlig identische In- und Umweltbedingungen — in jedem Punkt seinen Eltern gleicht und selbst wieder seinesgleichen hervorbringen wird. Dieses Etwas in den Geschlechtszellen erreicht sein Ziel durch die Veranlassung einer Reihe verwickelter Vorgänge morphologischer und physiologischer Natur, die selbst in jeder Einzelheit geordnet in Raum und Zeit verlaufen und als Entwicklung bezeichnet werden. Spezifisch muß also der Ausgangspunkt sein, die Erbstoffe in den Geschlechtszellen — falls es Stoffe sind —, und es ist daher zunächst zu erklären, wie es möglich ist, daß im Beginn einer jeden Entwicklung der spezifische Ausgangspunkt in den Geschlechtszellen gegeben sein kann. Spezifisch ist sodann die Entwicklung bis zum Endprodukt, dem fertigen Organismus. Es ist also zu erklären, wie die spezifischen Entwicklungsvorgänge in ihrem typisch festgelegten Ablauf durch den Ausgangspunkt, die Erbstoffe, bedingt sein können, und wie die Einzelabläufe der Entwicklung in ihrem Zusammenspiel zu einem Ganzen, dem fertigen Lebewesen, vereinigt werden. Dies ist das Allgemeine, was eine Vererbungstheorie leisten soll.

Im speziellen müssen an eine Vererbungstheorie noch weitere Forderungen gestellt werden. Zunächst darf sie nicht rein formaler Natur sein, wie so viele der älteren Vererbungstheorien. Wenn wir uns für den Entwicklungsvorgang Bestimmungsstoffe vorstellen und sie dann immer dahin schicken, wo sie gerade benötigt werden, so ist das eine korpuskuläre Umschreibung des zu Erklärenden, die uns heute nicht mehr genügt. Sodann: Spezifische Entwicklung ist in letzter Linie ein

physiologischer Vorgang. Sie zu verstehen, benötigen wir nicht formale Umschreibungen oder sogar mystische Leiter einer „schöpferischen Entwicklung", sondern bekannte und möglichst generelle physiologische Vorgänge; eine Vererbungstheorie muß in erster Linie physiologischer Natur sein. Sodann aber muß eine Vererbungstheorie vor allem auf dem Boden der Tatsachen stehen, den Tatsachen der experimentellen Vererbungslehre und der Entwicklungsmechanik.

2. Faktorenlehre und Vererbungstheorie.

Die positive Grundtatsache, die die experimentelle Vererbungslehre zutage gefördert hat, ist die Existenz der mendelnden Erbfaktoren, Substanzteilchen, die als beständige und schwer veränderliche Einheiten in den Geschlechtszellen von Generation zu Generation weitergegeben werden. Man hat gelegentlich eingewandt, daß das Wesen solcher Erbfaktoren nicht korpuskulärer Natur zu sein braucht, sondern daß es sich um physikalische Zustände, Spannungen, Ladungen handeln könne. Das ist wohl ein Mißverständnis. Die mendelistischen Experimente zeigen mit Sicherheit, daß Substanzen in bestimmter Weise verteilt werden, ausgetauscht und hin und her geschoben werden können, und sie zeigen ebenso mit Sicherheit, daß diese Substanzen Teile sichtbarer materieller Gebilde, der Chromosomen, sind[1]). Ob dann allerdings die Wirkung, die diese materiellen Teilchen entfalten, auf einer Ladung oder sonstigen physikalischen Beschaffenheit beruht, ist eine Frage für sich, die die materielle korpuskuläre Natur der als Erbfaktoren bezeichneten Substanzen nicht berührt, außerdem im Zeitalter der Elektronentheorie müßig ist. Die grundlegende Tatsache der Vererbung ist also auch der Nachweis von in den Chromosomen gelegenen Substanz-

[1]) Es kommt gelegentlich immer noch vor, selbst nachdem sich die schärfsten Gegner der Chromosomenlehre unter den Erblichkeitsforschern (Bateson und Johannsen) durch die Wucht der Tatsachen haben bekehren lassen, daß der Vererbungslehre Fernstehende oder mit vorgefaßten Ideen (Lamarckismus) Belastete gegen die Chromosomenlehre der Mendelschen Vererbung Sturm zu laufen suchen. Die betreffenden Schriften legen solche Unkenntnis der Tatsachen zutage und arbeiten teilweise mit solchen Verdrehungen der Tatsachen, daß eine Auseinandersetzung mit ihnen nicht lohnt.

teilchen, den Erbfaktoren oder Genen, die als in der Regel unveränderte Einheiten von Zellgeneration zu Zellgeneration auf dem Weg der Zellteilung weitergegeben werden, wobei sie, ebenso wie Zelleib und Chromosomen, ihre Masse zwischen zwei Zellteilungen wieder ergänzen. Diese Grundtatsache ist aber, soweit eine Theorie der Vererbung in Betracht kommt, gänzlich unabhängig von dem, was man das Kernmonopol der Vererbung genannt hat, und ebenso gänzlich unabhängig davon, ob es nur mendelnde Vererbung oder auch andere Arten von Vererbung gibt. Denn wenn wir die sichergestellten Tatsachen der Vererbung auf Grund von Genen betrachten, so finden wir, daß sie alle wichtigen Erscheinungen enthalten, aus denen sich das Gesamtbild der Vererbung zusammensetzt. Ob also die in den Chromosomen gelegenen Gene das alleinige Substrat der Vererbungserscheinungen sind, ob es außerhalb der Chromosomen noch andere Erbsubstanzen gibt, ist für die allgemeine Form einer Vererbungstheorie gleichgültig, da alle wesentlichen Teilerscheinungen der Vererbung als Wirkung von Genen vorkommen und kein Grund zur Annahme vorliegt, daß etwaige andere Erbstoffe ihre Wirkung in prinzipiell andersartiger Weise entfalten sollten.

Wenn wir uns ganz allgemein ausdrücken wollen, so ist das, was zwischen dem Ausgangspunkt der Entwicklung und ihrem Abschluß liegt, die Entstehung von Mustern. Wenn sich Mikromeren von Makromeren trennen, so ist ein Muster gebildet, die Invagination der Gastrula ist die Bildung eines Musters, ebenso die Segmentierung des Mesoderms, die Bildung einer Augenlinse, die Ausbildung der Zellschichten in der Großhirnrinde, die Bildung der Flügelzeichnung eines Schmetterlings oder der Scheckung einer Kuh oder der Pigmentringelung eines Mausehaares. Bildung eines Musters ist es aber auch, wenn die einen Zellen der Magenschleimhaut Pepsin produzieren und die anderen Salzsäure, wenn die Lappen der Hypophyse verschiedene Hormone erzeugen, wenn Zellen sich zu den physiologisch verschiedenen Arten von Lymphocyten umformen. Wie verschiedenartig im einzelnen nun alle diese Prozesse sein mögen, von einer höheren Warte aus, von der wir nach dem Verständnis der Vererbung ausspähen, sind sie alle von der gleichen Größenordnung. Es kann nun keinem Zweifel unterliegen, daß es mendelnde Faktoren gibt, die Ent-

wicklungsvorgänge bedingen, die als Entstehung eines Musters bezeichnet werden müssen, und zwar von der gleichen Art, wie sie allen Entwicklungsvorgängen zugrunde liegt. Also Mendelfaktoren sind bekannt, die ein Zeichnungsmuster auf der Oberfläche eines Tieres bedingen, also eine regelmäßige Anordnung verschiedenartiger Zellflächen. In der allgemeinen Wertigkeit ist das aber nichts anderes als etwa die Differenzierung eines Ektodermzellstreifens in der Keimscheibe zur Anlage der Medulla und ungezählte analoge Entwicklungsvorgänge. Wir kennen Mendelfaktoren, die die Ringelung eines Haares mit verschiedenen Pigmenten bedingen, also eine sich in Abständen wiederholende Zelldifferenzierung. Der allgemeinen Ordnung nach ist das kein anderer Vorgang als die Segmentierung des Mesoderms und ähnliche rhythmische Differenzierungen. Wir kennen Mendelfaktoren, die dafür sorgen, daß bestimmte Borsten sich gabeln. Das ist ein Vorgang der gleichen Ordnung, wie jede Spaltung einer Zellgruppe in zwei, wie sie bei allen möglichen Differenzierungsvorgängen vorkommt. Wir kennen Mendelfaktoren, die einen Insektenflügel oder ein Blatt am Rande zackig werden lassen. Das ist aber ein Vorgang von der gleichen Ordnung wie jede andere Randgestaltung eines flächigen Organs oder Organanlage etwa einer Crustaceenextremität, einer Fischflosse, einer Muskelknospe. Wir kennen Mendelfaktoren, die Ausfall oder Verschmelzung von Knochen bedingen, ein Vorgang von derselben Ordnung wie die spezifische Unterteilung irgendeines Organs. Wir kennen Mendelfaktoren, die die chemische Beschaffenheit des Blutes (Rassenspezifität, Bluterkrankheit) oder spezieller Stoffwechselvorgänge (Alkaptonurie, Farbe des Raupenblutes) bedingen, also die gleiche Ordnung wie irgendeine chemische Spezifität. Doch damit genug der Beispiele, die zeigen, daß, welche sonstigen Vererbungsmechanismen auch gefunden werden mögen, eine Theorie, die von den Tatsachen über mendelnde Gene ausgeht, den gesamten Vererbungsvorgang umfassen kann.

Da erhebt sich nun die Frage, ob die Faktorentheorie, die der Mendelismus aufgebaut hat, nicht allein schon eine genügende Theorie der Vererbung darstellt. Wir können ja das Vorhandensein bestimmter Gene nur nachweisen, wenn wir Formen zur Verfügung haben, die sich in dem betreffenden Gen unterscheiden und sich kreuzen lassen. Das

besagt, daß wir z. B. bei einer Maus mit den Methoden des Mendelismus niemals werden Gene für die erste Furchung, die Keimblätterbildung, die Segmentierung und all die anderen Entwicklungsvorgänge, die zum Wirbeltier, Säugetier, Nagetier, Gattung Mus führen, werden nachweisen können. Da wir soeben aber sahen, daß jede denkbare Ordnung von Differenzierungsvorgängen von mendelnden Genen bedingt sein kann, so kann nichts dagegen eingewendet werden, einen bestimmten Schatz von Genen auch für alle diese nicht mendelistisch analysierbaren Differenzierungsvorgänge anzunehmen[1]). (Wobei es ganz gleichgültig ist, ob diese Gene auch ihren Sitz in den Chromosomen haben.) Eine solche Annahme wäre durchaus nicht einer formalistischen Theorie von der Art der Pangentheorie etwa gleichzusetzen, da sie tatsächlich eine Verallgemeinerung aus experimentell erwiesenen Tatsachen wäre. Wäre damit tatsächlich die Vererbung erklärt? Wir glauben nicht. Im Gegenteil möchten wir behaupten, daß dann erst das Vererbungsproblem beginnt. Daß in den Geschlechtszellen etwas vorhanden sein muß, dessen Anwesenheit die exakte Wiederholung der gesamten Entwicklungsvorgänge bedingt, die vorher zum Elternorganismus führten, ist eine andere Ausdrucksweise für die Tatsache der Vererbung. Daß dies Etwas in Gestalt einheitlicher von Zellteilung zu Zellteilung unverändert weitergegebener Substanzteilchen, der Gene, exakt nachgewiesen werden konnte, ist eine wissenschaftliche Großtat und ein bedeutender Schritt zur Erkenntnis. Das Wesen der Vererbung wird aber erst klar, wenn wir uns eine Vorstellung darüber bilden können, wie die vom Ausgangspunkt an vorhandenen Gene bestimmend in den Gang der Entwicklung eingreifen. Daß sie anwesend sind und daß sie eingreifen, hat die Faktorentheorie gezeigt. Wie sie eingreifen, ist der nächste Schritt, der gemacht werden muß auf dem Weg einer Vererbungstheorie.

3. Möglichkeiten der Analyse.

Über die Gesetzmäßigkeiten der normalen Entwicklung erhalten wir durch das entwicklungsmechanische Experiment Aufschluß. Die absichtliche Herbeiführung eines anormalen Zustandes und die Analyse

[1]) Wenn ich es recht verstehe, scheint dies etwa Morgans Vorstellung zu sein. S. vor allem 1923.

der Reaktion des Lebewesens darauf, führt zur kausalen Erkenntnis der Entwicklungsvorgänge. Wie aber kann die Beziehung zur Vererbung hergestellt werden? Wenn die von den Genen geleitete Entwicklung zwangsläufig nur auf einem Weg fortschreiten kann, so dürften wir kaum etwas über die Gesetze dieses Weges erfahren können. Wenn wir aber imstande sind, zwei verschiedene Sorten von Genen im Ausgangspunkt zu vereinigen, so daß eine Alternative für die Entwicklungsvorgänge gegeben ist, dann wären vielleicht aus dem tatsächlichen Verhalten Schlüsse über die Art der Wirkung der Gene abzuleiten. Vom Standpunkt der Vererbungslehre sind nun zwei Möglichkeiten eines solchen Vorgehens sichtbar. Das eine ist die Analyse der allelomorphen Eigenschaften eines Bastards, besonders des Phänomens der Dominanz; wir werden darauf zurückkommen. Das andere ist die Analyse der Geschlechtsvererbung, seitdem es sich gezeigt hat, daß jedes Geschlecht die Anlagen für beide Geschlechter besitzt. Der letztere Weg, der den Ausgangspunkt für unsere Überlegungen bildete, empfiehlt sich ohne weiteres aus folgenden Gründen. Wenn wir etwa das Phänomen der Dominanz analysieren, so ist die Alternative, mit der wir arbeiten, quantitativ nicht allzu groß, außer, wenn es sich um Bastarde weit voneinander entfernter Formen handelt, die aber dann dem Experiment schlecht zugänglich sind. Wenn es sich aber um die alternativen Eigenschaften der beiden Geschlechter einer Art handelt, so sind bei stark geschlechtsdimorphen Formen die Entwicklungsvorgänge quantitativ außerordentlich verschieden. Der Unterschied etwa zwischen dem männlichen und weiblichen Kopulationsapparat eines Schmetterlings ist — rein quantitativ betrachtet — ein außerordentlicher, und die Alternative, vor die eine Zellgruppe gestellt ist, ob sie das eine oder das andere Organ bilden soll, und die Entscheidung, die durch die vorhandenen Gene herbeigeführt wird, kann daher als Typus betrachtet werden für einen noch so verwickelten morphogenetischen Vorgang auf Grund gegebener Gene. Die Erkenntnis des Wesens des einen Vorgangs sollte sich zu einem Gesetz für alle entsprechenden Vorgänge verallgemeinern lassen, mit anderen Worten, zu einer Vererbungstheorie führen. Diesen Weg haben wir in den erwähnten früheren Arbeiten beschritten. Da es notwendig ist, daß der Ausgangspunkt der gesamten Theorie auf sicherem

Grund ruht, und anderenteils es nicht ganz leicht ist, aus unseren Spezialarbeiten den allgemeinen Gang der Analyse herauszuschälen, so wollen wir uns zunächst über den Ausgangspunkt klar werden, wie über das Maß seiner Sicherheit.

4. Die Vererbung des Geschlechts als Ausgangspunkt.

a) Geschlechtsgene und Mendelfaktoren.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der Geschlechtsbestimmungsvorgang ein Spezialfall des Vererbungsvorgangs ist; denn wir wissen vom einen wie vom anderen, daß er auf der Übertragung von Genen in den Chromosomen beruht. Im Fall der Geschlechtsbestimmung wissen wir, daß es bestimmte Gene sind, die mindestens ein entscheidendes Glied in der Kette der Vorgänge darstellen, an deren Ende die Alternative der beiden Geschlechter entschieden wird. Die Fülle der unwiderleglichen Beweise findet sich in den Lehrbüchern verzeichnet und braucht hier nicht aufgezählt zu werden[1]). Es steht also fest, daß eine bestimmte Genkonstitution am Ausgangspunkt ein bestimmtes Endresultat, das Geschlecht, bestimmt[2]). Da aber das Endresultat alternativ ist, männliches oder weibliches Geschlecht, so ist auch der Ausgangspunkt alternativ, also männliche oder weibliche Genkonstitution. Früh wurde erkannt, daß diese alternative Ausgangssituation eine Parallele dar-

[1]) Die gleichen in Anmerkung 1, S. 5 erwähnten Kritiker haben auch hier Verwirrung zu stiften gesucht. Für den Wert ihrer Kritik gilt das dort Gesagte.

[2]) Man findet gelegentlich die Angabe, daß die hier gemachte Annahme besser durch die sogenannte Indexhypothese von HAECKER ersetzt würde, die besagt, daß die Geschlechtschromosomen und alle in ihnen enthaltenen Gene selbst nicht das Geschlecht beeinflussen, sondern daß sie durch Faktoren physikalischer Art veranlaßt werden, in die schon vorher durch andere Faktoren einseitig determinierten Samenzellen einzutreten und demnach höchstens einen Index für die bereits vollzogene Geschlechtsbestimmung darstellen. Diese Hypothese ist, abgesehen von ihrer inneren Unwahrscheinlichkeit, definitiv widerlegt durch die Tatsache, daß das gleiche Spermatozoon ohne X, das männchenbestimmend sein sollte, mit einem durch non-disjunction entstandenen $2\,X$-Ei ein Weibchen erzeugt (BRIDGES); ebenso daß ein eigentlich weibchenbestimmendes Spermium mit X mit einem non-disjunction-Ei ohne X, das also weibchenbestimmend sein sollte, doch ein Männchen erzeugt usw. Die Hypothese sollte nunmehr aus der Literatur verschwinden.

stellt zu einer Mendelschen Rückkreuzung, bei der ja auch zwei alternative Genkombinationen zu gleichen Teilen zur Entwicklung kommen. Aber ein großer Unterschied zwischen beiden Vererbungstypen besteht: Bei der Mendelschen Rückkreuzung besitzt die eine Hälfte der entstehenden Individuen in einem bestimmten Chromosomenpaar je ein dominantes und ein rezessives Gen. Bei der Geschlechtsbestimmung aber besitzt die entsprechende Individuenhälfte nur ein *X*-Chromosom mit einem darin enthaltenen Geschlechtsdifferenzierungsgen.

Die Parallele mit der Mendelschen Rückkreuzung und die mendelistische Analyse des Geschlechts in den bekannten Versuchen mit geschlechtsgebundener Vererbung zeigt nun ohne weiteres und mit völliger Sicherheit, daß die zwei Geschlechtschromosomen im homogameten Geschlecht und das eine *X*-Chromosom im heterogameten Geschlecht das gleiche geschlechtsdifferenzierende Gen enthalten müssen und daß somit die Entscheidung über das Geschlecht so fällt, daß eines dieser Gene allein das eine, zwei zusammen aber das andere Geschlecht bedingen. Hier hört nun der Vergleich mit gewöhnlichen Vorgängen der mendelnden Vererbung auf. Denn man kann (bei männlicher Heterogametie) doch nicht gut sagen, das männliche Geschlecht sei heterozygot zwischen Weiblichkeit und Geschlechtslosigkeit oder die Weiblichkeit sei verdoppelte, homozygote Männlichkeit. Die Qualität dieser Gene reicht nicht mehr wie in anderen Fällen aus, das Geschehen zu erklären; es muß vielmehr die quantitative Beziehung, 2 *X* = 2 Gene = das eine Geschlecht, 1 *X* = 1 Gen = das andere Geschlecht, entscheidend sein. Schon an diesem Punkt kann man ahnen, daß eine Lösung der Frage, wie diese einfachen oder doppelten Quanten eines Gens über die geschlechtliche Alternative entscheiden können, auf die Beziehungen zwischen Gen und Entwicklungsgeschehen Licht werfen sollte und zu einer allgemeinen Theorie der Vererbung führen müßte. Wir glauben, für die Geschlechtstheorie diese entscheidende Frage gelöst zu haben und aus der Lösung nun auf die allgemeine Vererbungstheorie weiterschließen zu können.

b) Die relativen Quanten der Differenzierungsgene.

Die einfache Lösung der soeben aufgeworfenen Fragen, zu der meine Untersuchungen über Geschlechtsbestimmung geführt haben, ist nun

die (wobei wir die später in Betracht zu ziehende Komplikation, die durch die Geschlechtshormone der höheren Wirbeltiere gegeben ist, zunächst außer acht lassen): Beide Geschlechter besitzen die Gene, die zur Ausbildung der Eigenschaften jedes der Geschlechter notwendig sind, also Männlichkeitsbestimmer und Weiblichkeitsbestimmer[1]). Ob dies je ein Männlichkeits- resp. Weiblichkeitsfaktor ist oder deren mehrere, spielt für die allgemeine Form der Lösung keine Rolle, da es feststeht, daß eine quantitative Relation zwischen beiden die entscheidende Rolle spielt. Es braucht deshalb bei Erörterung der allgemeinen Theorie immer nur von einem Geschlechtsfaktor F resp. M geredet zu werden, und es ist eine Spezialfrage, ob er in Wirklichkeit fraktioniert ist oder nicht. Von diesen Faktoren sind stets die für das eine Geschlecht in den X-Chromosomen gelegen, und zwar sind es bei weiblicher Heterogametie die Männlichkeitsbestimmer (Lymantria), bei männlicher Heterogametie die Weiblichkeitsbestimmer (Drosophila). Die Gene für das andere Geschlecht aber liegen in anderen Chromosomen, und zwar kennen wir bis jetzt zwei Typen: bei dem einen liegen solche Gene hauptsächlich im Y-Chromosom, daneben auch in den Autosomen (Lymantria), bei den anderen scheinen sie nur in den Autosomen zu liegen (Drosophila, andere Schmetterlinge)[2]). Die nicht im X-Chromosom gelegenen Gene — also die Weiblichkeitsgene F bei Lymantria dispar, die Männlichkeitsgene M bei Drosophila — sind in beiden Geschlechtern in glei-

[1]) Morgan (1911) hatte gleichzeitig mit mir (1911) auf eine solche Möglichkeit hingewiesen, später aber nie mehr von dieser Formulierung Gebrauch gemacht. Meine Ableitung war von Anfang an auf Grund von Experimentalergebnissen erfolgt. In Wilsons Buch The cell usw. ist diese Sachlage nicht ganz korrekt dargestellt.

[2]) Die rein mütterliche Vererbung (im Y-Chromosom) der Weiblichkeitsfaktoren bei Lymantria dispar scheint fast eine Besonderheit nur dieser Form zu sein (die Tatsache selbst ist, über jeden Zweifel erhaben, bewiesen), die für die Analyse der Versuche besonders günstig ist. Auch bei anderen Objekten (Fischen) kennen wir Gene (für Körperfärbung), die bei nahe verwandten Formen bald in einem Autosom oder Y-Chromosom liegen können. Für den mit der Vererbungslehre Vertrauten ist das nicht weiter auffällig. Während bei Lymantria der Y-Faktor der Hauptfaktor für Weiblichkeit ist und die autosomalen Faktoren nur die Rolle von Modifikatoren spielen, sind bei Drosophila diese beiden Typen noch nicht gefunden. Näheres s. Goldschmidt, 1925.

cher Weise vorhanden. Das bedeutet für Faktoren in den Autosomen, daß sie homozygot sind, also *FF* oder *MM*, für Faktoren im *Y*-Chromosom bedeutet es, daß sie in gleicher Weise in jedem Ei (weibliche Heterogametie) bis zur Reifeteilung vorhanden sind, was *F* geschrieben wird. Die in den *X*-Chromosomen gelegenen Faktoren (*M* beim Lymantriatyp, *F* beim Drosophilatyp) sind aber wegen des 1 *X* — 2 *X*-Mechanismus im homogameten Geschlecht zweimal, im heterogameten Geschlecht nur einmal enthalten (*MM* = ♂, *M* = ♀, resp. *FF* = ♀, *F* = ♂). Der *X*-Chromosomenmechanismus sorgt somit dafür, daß der gleichen Quantität von Genen für die Bestimmung des einen Geschlechts (*F* bei Lymantria, *MM* bei Drosophila) entweder eine ganze oder eine halbe Portion von Genen des anderen Geschlechts (*MM* resp. *M* bei Lymantria, *FF* resp. *F* bei Drosophila) gegenübersteht. Die relative Quantität (balance ist das charakteristische, wenn auch logisch nicht einwandfreie englische Wort, um das BRIDGES (1922) unsere Theorie bereichert hat) der beiden Bestimmungssubstanzen entscheidet über das Geschlecht. Das aber kann nur bedeuten, daß die größere Quantität gewinnt, und daraus folgt, daß die quantitativen Verhältnisse am Ausgangspunkt, die Balance, normalerweise so sein muß, daß beim Lymantriatyp *F* > als *M*, aber < als 2 *M*, beim Drosophilatyp *MM* > als *F*, < als *FF* sind. Damit zeigt es sich, daß der *X*-Chromosomenmechanismus die Aufgabe hat, durch Herbeiführung des 2 *X*- oder 1 *X*-Zustandes diese richtige Relation, Balance, am Ausgangspunkt der Entwicklung herzustellen.

Die Beziehung zwischen der bestimmten Genquantität am Ausgangspunkt und der dann folgenden Differenzierung des einen oder anderen Geschlechtes ist aber die: Wie alle Determinierung, so beruht auch die geschlechtliche Determinierung auf der Produktion von Determinierungsstoffen. Diese Stoffe werden in bestimmter Quantität und bestimmter Geschwindigkeit erzeugt, und diese Reaktion, die Erzeugung der Determinierungsstoffe, ist es, die von den Geschlechtsgenen bedingt wird. Der relativen Quantität der männlichen und weiblichen Gene am Ausgangspunkt sind nun die Geschwindigkeiten dieser beiden Reaktionen proportional. Größere Geschwindigkeit der Reaktion aber bedeutet Erzeugung größerer Quantitäten der Determinationsstoffe, die die geschlechtliche Differenzierung kontrollieren: in dem Rennen um die

Kontrolle der geschlechtlichen Differenzierung gewinnt die schnellere Reaktion. Damit ist die — eigentlich unendlich einfache (siehe obiges Zitat von RUTHERFORD) — Erklärung des Wesens des Geschlechtschromosomenmechanismus die: dieser Mechanismus sorgt durch Regulierung der quantitativen Relation (Balance) der Männlichkeits- und Weiblichkeitsgene dafür, daß von zwei gleichzeitigen Reaktionen, nämlich der Produktion der männlichen und weiblichen geschlechtsdeterminierenden Stoffe, die eine oder die andere die größere Geschwindigkeit erhält und damit die Differenzierung kontrolliert.

Bereits an dieser Stelle sei ein und für allemal auf einen Punkt hingewiesen, der bei allen späteren Erörterungen über Genquantitäten immer im Auge zu behalten ist. Wir ordnen einer bestimmten Genquantität die Geschwindigkeit einer bestimmten Reaktion zu. Das scheint zu bedeuten, daß die gleichen respektiven Geschwindigkeiten der gleichen absoluten Quantität eines jeden Gens zugeordnet sind. Das ist nun natürlich nicht der Fall. Denn Reaktionsgeschwindigkeiten sind ceteris paribus nicht nur von der Quantität der beteiligten Substanzen abhängig, sondern auch von ihrer Qualität. Bei verschiedener Qualität mag also die gleiche Reaktionsgeschwindigkeit auch von verschiedenen Quantitäten erzielt werden. Um ein Beispiel zu nehmen, so mag die Reaktionsgeschwindigkeit t vom Gen F in der Quantität q bedingt werden, vom Gen M aber in der Quantität r. Nehmen wir an, q sei $= 1$ und $r = 2$, so wird die gleiche Reaktionsgeschwindigkeit t also im einen Fall von der halben absoluten Quantität als im andern Fall bedingt. Wollen wir nun die Wirkung von verschiedenen Quantitäten von F und M vergleichen, und zwar bezogen auf die verursachte Reaktionsgeschwindigkeit, so werden wir das am einfachsten so erreichen, daß wir für beide die gleiche Zahl von Quantitätseinheiten bei gleicher Wirkung annehmen; also etwa 100 Einheiten sollen in beiden Fällen die Geschwindigkeit t bedingen. Dies besagt, daß die Quantität in beiden Fällen in verschiedenen Einheiten gemessen ist, in dem Beispiel also bei F in doppelt so großen Einheiten als bei M. Wenn wir also von Quantitäten verschiedener Gene, z. B. F und M reden, meinen wir stets korrigierte Quantitäten; korrigiert indem die eine Quantität mit einer Konstanten (im Beispiel $\frac{r}{q} = 2$) multipliziert ist, um beide Quantitäten, auf die Wirkung bezogen,

gleichsetzen zu können. Die Konstante ist durch die verschiedene Qualität für je 2 Gene gegeben, und es müßte mit ihr in jedem Fall multipliziert resp. dividiert werden, um absolute Quantitätswerte in der gleichen Maßeinheit zu erhalten. Diese physikalisch-chemische Selbstverständlichkeit ist also in Gedanken stets zuzufügen, wenn im folgenden Genquantitäten verschiedener Gene verglichen werden.

c) Das Beweismaterial der Lymantriaversuche.

Diese unsere Lösung des Geschlechtsproblems, die, nachdem bereits 1911 das entscheidende Prinzip, nämlich die quantitative Relation oder Balance, erkannt war, systematisch parallel mit den experimentellen Resultaten aufgebaut wurde (die demnächst endgültig abgeschlossen sein werden), enthält eine Reihe von Einzelpunkten, die teils nur für das spezielle Geschlechtsproblem von Wichtigkeit sind, teils aber für die weitere Entwicklung der verallgemeinerten Theorie entscheidend sind. Es sind die folgenden:

1. Jedes Geschlecht enthält die Gene für die Differenzierung beider Geschlechter.

2. Von diesen Genen ist die eine Sorte (Lymantriatyp *M*, Drosophilatyp *F*) im *X*-Chromosom gelegen, somit in den beiden Geschlechtern in einfacher oder doppelter Quantität vorhanden.

3. Von diesen Genen ist die andere Sorte (Lymantria *F*, Drosophila *M*) im *Y*-Chromosom (Lymantria) oder in den Autosomen gelegen (Drosophila) — bei Lymantria außerdem noch Modifikationsfaktoren in den Autosomen — und in jedem Ei in gleicher Menge vorhanden.

4. Die relative Quantität dieser Gene entscheidet über das Geschlecht durch eine Wirkung, die der Quantität proportional ist.

5. Die normalen Quantitäten müssen so dosiert sein, daß die Quantität der nicht in den *X*-Chromosomen gelegenen Gene größer ist als die in einem *X*-Chromosom, kleiner als die in 2 *X*-Chromosomen enthaltene (siehe oben über korrigierte Quantitäten).

6. Der Quantität der Gene proportional ist die Geschwindigkeit einer geschlechtsbestimmenden Reaktion.

7. Die männliche und weibliche geschlechtsbestimmende Reaktion

laufen nebeneinander her, und die schnellere Reaktion kontrolliert die Differenzierung.

8. Diese Reaktion ist die Produktion von Determinierungsstoffen der geschlechtlichen Differenzierung, die die alternativ mögliche Differenzierung nur in eine der beiden Bahnen zwingen.

Von diesen Punkten sind 1, 2, 3, 5 mehr für das Geschlechtsbestimmungsproblem von Bedeutung, die anderen bilden die Grundlage für die Theorie der Vererbung. Erstere können daher hier kurz behandelt werden.

Punkt 1. Es gibt wohl niemand, der heute noch daran zweifelt, daß beide Geschlechter die Gene jeden Geschlechts enthalten. Es kann also einfach auf die Spezialliteratur verwiesen werden. (Die Idee des asexuellen Zustandes ist wohl nur bei solchen Forschern zu finden, die unter Vernachlässigung der genetischen Erkenntnisse nur die höheren Wirbeltiere kennen.)

Punkt 2. Die Lage der einen Sorte von Genen in den *X*-Chromosomen, und zwar *M* bei weiblicher Heterogametie, *F* bei männlicher Heterogametie, ist mit der gesamten Gewißheit einer mendelistischen Analyse erwiesen, ja noch mit viel größerer Gewißheit, da in meinen Intersexualitätsexperimenten *X*-Chromosomen mit einer bestimmten Sorte von Männlichkeitsfaktoren nach Willen hin und her geschoben werden können, wobei stets die Erwartungen erfüllt werden. Bei Drosophila ist der analoge Beweis entsprechend meiner 1912 abgeleiteten Erwartung durch Bridges (1922) mit den bekannten Methoden der Drosophilaforschung erbracht. Auch hier kann einfach auf die Spezialarbeiten verwiesen werden, da Möglichkeiten einer anderen Interpretation nicht bestehen.

Punkt 3. Daß die Gene des anderen Geschlechts außerhalb der Geschlechtschromosomen liegen, bei Drosophila und einigen Schmetterlingen[1]) in den Autosomen (Faktoren im Y-Chromosom hier noch nicht nachgewiesen aber nicht unmöglich), bei Lymantria teils in den Autosomen und vor allem im Y-Chromosom, ist ebenfalls mit den üblichen Methoden der Erbanalyse bewiesen und steht genau so fest wie jedes derartige Resultat einer Mendelanalyse.

[1]) Siehe Goldschmidt (1925).

Punkt 4 und 5. Die Bedeutung der relativen Quantitäten der Gene, ihrer Balance, ist der eine entscheidende Schluß, der aus meinen Intersexualitätsstudien folgte und der auch die Grundlage für einen Teil der Vererbungstheorie liefert. Er basiert auf folgenden Tatsachen. Durch Kreuzung verschiedener geographischer Rassen des Schwammspinners können in typischer und durchaus regelmäßiger Weise sexuelle Zwischenstufen erzeugt werden, für die ich 1915 die Bezeichnung Intersexe eingeführt habe, und zwar gibt es weibliche Intersexe, die genetisch Weibchen sind, und männliche Intersexe, die genetisch Männchen sind. Die Intersexe von Lymantria sind also ganz normal diploid, Intersexualität erscheint innerhalb der normalen Chromosomenkonstitution beider Geschlechter. Die betreffenden Rassen kann man nach ihrem Verhalten bei Kreuzungen in starke, schwache und neutrale Rassen einteilen. Starke und schwache Rassen werden durch die Tatsache definiert, daß Weibchen der schwachen mit Männchen der starken Rasse gekreuzt, stets irgendeine Stufe weiblicher Intersexualität erzeugen, während die reziproke Kreuzung normal ist. Außerdem tritt in F_2 der Kreuzung von Weibchen starker Rasse mit Männchen der schwachen Rasse männliche Intersexualität auf. Die neutralen Rassen geben, mit starken wie mit schwachen gekreuzt, normale Geschlechter, ebenso wie die starken oder schwachen Rassen unter sich gekreuzt. Es gibt nun verschiedene Stufen der Intersexualität, gemessen nach dem Maß der Beimengungen des anderen Geschlechts, und diese Stufen führen in ununterbrochener Reihe von einem Geschlecht zum anderen und enden bei der völligen Geschlechtsumwandlung eines Geschlechts in das andere. In den Kreuzungen, die Intersexe liefern, erscheint nun eine bestimmte Stufe von Intersexualität je nach den zur Kreuzung verwandten Rassen. Ein Weibchen der schwachen Rasse *A* wird mit dem Männchen der starken Rasse *M* — Einzelheiten siehe in den Originalarbeiten — immer neben normalen F_1-Männchen nur schwach intersexuelle Töchter erzeugen; das gleiche Weibchen aber erzeugt mit einem Männchen einer anderen starken Rasse *N* nur mittelstark intersexuelle Töchter oder mit dem Männchen einer anderen starken Rasse *O* nur stark intersexuelle Töchter; das gleiche Weibchen aber gibt mit Männchen seiner eigenen oder einer neutralen Rasse nur normale Nachkommenschaft. Nehme ich

nun die Weibchen einer anderen schwachen Rasse *B*, die ebenfalls mit eigenen und neutralen Männchen nur normale Nachkommenschaft erzeugt, und kreuze sie mit den Männchen der gleichen Rassen *M*, *N*, *O*, so erhalte ich mit *M* Töchter mittlerer Intersexualität, mit *N* solche starker Intersexualität und mit *O* vollständige Geschlechtsumwandlung, also nur Männchen. Daraus folgt, daß es verschiedene Grade der „Schwäche" bei verschiedenen schwachen Rassen und verschiedene Grade der „Stärke" bei verschiedenen starken Rassen gibt und daß das erreichte Glied in der geschlechtlichen Reihe, von Normalität über die Stufen der Intersexualität zur Geschlechtsumwandlung, abhängt von einer Relation zwischen dem Grade der Schwäche und dem der Stärke. Die genetische Analyse zeigte nun, daß Schwäche und Stärke Zustände der Geschlechtsgene sind, und zwar war es bei Erzeugung weiblicher Intersexualität Schwäche des Weiblichkeitsfaktors *F* der schwachen Rasse und Stärke des Männlichkeitsfaktors *M* der starken Rasse, die das Resultat bedingte, wenn durch die Kreuzung das schwache *F* mit dem starken *M* kombiniert wurde. Umgekehrt war es bei Erzeugung der männlichen Intersexualität das starke *F*, das mit dem zu schwachen *M* durch die Kreuzung zusammenkam. Daraus folgte, daß normale Geschlechter erzeugt werden, wenn die relative Stärke von *F* und *M* richtig aufeinander eingestellt sind, so daß beim Weibchen *F* gegenüber einem *M* überwiegt, beim Männchen aber die vorhandenen 2 *M* das *F* besiegen und daß Intersexualität eintritt, wenn durch Kreuzung nicht aufeinander eingestellte *F* und *M* zusammenkommen. Unter diesen Umständen konnte der entscheidende Zustand von *M* und *F* nur ihre Quantität sein, da auch im Normalfall die Quantitäten *M* resp. 2 *M* ja das Entscheidende sind. Die starken und schwachen Rassen mußten sich also durch die absolute Quantität ihrer Geschlechtsgene unterscheiden.

Dies war nun zwar zunächst nur ein logischer, aus der Analyse der Intersexen abgeleiteter Schluß, eine wahrscheinliche Hypothese, für die ihr außerordentlicher Erklärungswert sprach. Nennen wir nur ein paar der Resultate, die in den verwickelten Experimenten erscheinen und sämtlich ohne weiteres erklärt werden. Aus der Kreuzung eines normalen Pärchens, von denen das Weibchen wie das Männchen in richtiger Kom-

bination nur normale Nachkommenschaft erzeugen würden, können entstehen:

1. Normale F_1 und folgende Generationen.

2. Alle F_1 ♂♂ normal, alle ♀♀ intersexuell, einer bestimmten Stufe von schwacher bis höchster Intersexualität.

3. Alle F_1 ♀♀ normal, aber die ♂♂ intersexuell.

4. Nur ♂♂.

5. Nur ♀♀.

6. $^3/_4$ ♂♂, $^1/_4$ ♀♀.

7. $^3/_4$ ♀♀, $^1/_4$ ♂♂.

8. ♂♂ normal, ♀♀ $^1/_2$ normal, $^1/_2$ intersexuell.

9. ♀♀ normal, von den ♂♂ ein bestimmter Prozentsatz intersexuell usf.

Aber es gibt auch hier schon ein paar direkte Beweise, daß die entscheidende Relation die wirkliche Quantität der Geschlechtsgene ist. Einmal die Tatsache, daß sich im Normalfall, wie schon erwähnt, die tatsächlich vorhandenen Quantitäten $1\,M - 2\,M$ als entscheidend erweisen; sodann gewisse sehr beweisende Versuche, in denen im gleichen Individuum zwei M von ganz verschiedener Stärke vereinigt wurden, und das Resultat dem Mittelwert entsprach. Also ein Individuum der Formel $F_T\ M_T\ M_T$, das heißt mit F und M der T-Rasse, ist ein normales ♂, ein Individuum $F_H\ M_H M_H$, also der H-Rasse, ist ebenfalls ein normales Männchen. Ein Individuum $F_T\ M_H M_H$, also mit F der der T-Rasse und M der H-Rasse, ist ein Weibchen (Geschlechtsumwandlung). Ein Individuum $F_T\ M_B M_B$, also F der T-Rasse und M der B-Rasse, ist ein schwach intersexuelles Männchen. Nach der Theorie hat F_T eine sehr große Quantität (starke Rasse), M_H eine sehr geringe Quantität (schwächste Rasse) und M_B auch geringe Quantität aber höher als M_H. Wird nun ein Individuum aufgebaut von der Formel $F_T\ M_H M_B$, also mit dem F der T-Rasse, einem M der H-Rasse und einem anderen der B-Rasse, so ist es stark intersexuell, was zeigt, daß die Quantitäten $M_B + M_H$, addiert, der Quantität F_T gegenüberstehen. Tatsächlich ist dies schon, abgesehen von den anderen allein genügenden Beweisen für die Richtigkeit der Quantitätsidee, eine direkte Demonstration ihrer Richtigkeit.

d) Weitere direkte Beweise der Quantitätstheorie aus der triploiden Intersexualität.

Seitdem ist nun durch Entdeckung der triploiden Intersexe weiteres direktes Beweismaterial dafür beigebracht worden, daß es sich hier nicht mehr um erschlossene, sondern um beobachtete Quantitäten handelt. Diese merkwürdige Form der Intersexualität ist mit Sicherheit bei Drosophila und bei Schmetterlingen gefunden[1]). Bei Drosophila werden triploide Individuen durch gelegentliche Bildung diploider Geschlechtszellen, die sich mit einer normalen haploiden vereinigen, erzeugt. In den Reifeteilungen solcher Triploiden werden dann Gameten mit verschiedenartigen Kombinationen von Autosomen und *X*-Chromosomen gebildet, die dann bei Befruchtung Individuen von verschiedener Chromosomenbeschaffenheit erzeugen, in denen teils das Quantitätsverhältnis der *X*-Chromosomen (enthaltend die *F*-Gene) zu den Autosomen (enthaltend die *M*-Gene) das gleiche ist wie bei den normalen Geschlechtern, teils nicht, wie die folgende Tabelle nach Bridges zeigt:

Zahl der *X*-Chromosomen	Zahl d. Sätze von Autosomen (*A*)	Quantitätsrelation $X = F : A = M$	Geschlecht
3	2 *A*	3:2 = 1,5	♀ (Überweibchen)
4	4 *A*	4:4 = 1	♀
3	3 *A*	3:3 = 1	♀
2	2 *A*	2:2 = 1	♀
2	3 *A*	2:3 = 0,67	Intersex (mehr weiblich)
2	3 *A* — 1	2:3 — = 0,67 —	Intersex (mehr männlich)
1	2	1:2 = 0,5	♂
1	3	1:3 = 0,33	♂ (Übermännchen)

[1]) Die triploiden (richtiger Subtriploide) Intersexe wurden von Standfuss (1908) zuerst experimentell erzielt und 1914 richtig durch meine Quantitätstheorie erklärt. Bridges (1922) fand sie bei Drosophila und übernahm die gleiche Erklärung. Für Schmetterlinge s. weiterhin Meisenheimer (1924), Goldschmidt u. Pariser (1923), Goldschmidt (1925); für Drosophila Bridges (1925), Sturtevant u. Schrader (1923). Triploide Intersexe bei Moosen wurden von v. Wettstein (1924) erzeugt und auch nach der quantitativen Theorie interpretiert. Näheres findet sich in einer im Druck befindlichen Gesamtdarstellung der sexuellen Zwischenstufen.

Da die betreffenden Chromosomenbeschaffenheiten experimentell wie cytologisch erwiesen sind, so liegt also hier der direkte Beweis vor, daß die Quantitäten der Gene Realitäten sind.

Bei den Schmetterlingen, von denen triploide Intersexe bekannt sind, kommen sie so zustande. In den Reifeteilungen von Speziesbastarden tritt, nach den bekannten Untersuchungen von FEDERLEY, keine Chromosomenkonjugation ein oder nur bei wenigen Chromosomen, und so werden Spermien gebildet, die diploid oder fast diploid sind. Bei Rückkreuzung mit normalen Weibchen entstehen dann triploide oder fast triploide Individuen von folgender Zusammensetzung, soweit sich bis jetzt aus den bekanntgewordenen Versuchen schließen läßt (das Y-Chromosom ist nicht berücksichtigt, da die Ergebnisse zeigen, daß es im Gegensatz zu Lymantria keinen Geschlechtsfaktor enthält, siehe GOLDSCHMIDT [1925]):

Gameten d. Mutter	Gameten des Vaters	Chromosomen d. ±-Triploide	Quantitätsrelat. $A = F : X = M$,	Geschlecht
$A + X$	$2A + 2X$	$3A + 3X$	3 :3 = 1	Männchen
$A + X$	$2A - 1$ (resp. 2, 3 . .) $+ 2X$	$3A (- 1 . .) + 3X$	3 —:3 = 1 —	fast ♂
$A + X$	$2A + X$	$3A + 2X$	3 :2 = 1,5	Intersex
$A + X$	$2A - 1$ (resp. 2, 3 . .) $+ X$	$3A (-1 . .) + 2X)$	3 —:2 = 1,5 —	„
A	$2A + 2X$	$3A + 2X$	3 :2 = 1,5	„
A	$2A - 1$ (resp. 2, 3 . .) $+ 2X$	$3A (-1 . .) + 2X$	3 —:2 = 1,5 —	„
A	$2A + X$	$3A + X$	3 —:1 3	♀ (Überw.)
A	$2A - 1$ (resp. 2, 3 . .) $+ X$	$3A (- 1 . .) + X$	3 —:1 = 3 —	♀— (Überw.)

Wahrscheinlich gibt es noch einen dritten Typus triploider Intersexe, entstanden aus der Nachkommenschaft triploider Weibchen, die bei Daphnien nach der Befruchtung eines diploiden eigentlich parthenogenetischen Eies entstehen können[1]). Ihre Interpretation wäre genau wie bei Drosophila. Alles in allem genügt uns aber hier die Feststellung, daß unser Punkt 5, die entscheidende Bedeutung der Quantitätsrelation der Gene F und M, außer in den Lymentriaversuchen auch noch in einer weiteren Tatsachenkette exakt bewiesen ist und daß daher darauf

[1]) Wenigstens scheint mir dies die wahrscheinlichste Deutung der Befunde von KUTTNER, BANTA, DE LA VAULX. Sie wird jetzt fast zur Sicherheit, da es SEILER neuerdings gelungen ist, solche Intersexe durch Kreuzung parthenogenetischer und bisexueller Rassen von Psychiden zu erzeugen.

weitere allgemeine Schlüsse mit der Sicherheit eines guten Fundaments aufgebaut werden dürfen.

e) Die entwicklungsphysiologische Interpretation.

Punkt 6—8 sind für unsere späteren Auseinandersetzungen wohl die wichtigsten. Die Schlußfolgerung, daß der Quantität der Geschlechtsgene proportional eine männliche und eine weibliche geschlechtsbestimmende Reaktion mit bestimmter Geschwindigkeit nebeneinander verlaufen, deren schnellere durch reichere Produktion der spezifischen Determinierungsstoffe die Entwicklung kontrolliert, wurde folgendermaßen abgeleitet: Die merkwürdige Mischung geschlechtlicher Charaktere, die als Intersexualität bezeichnet wurde und die je nach dem Mischungsgrad von weiblichen und männlichen Eigenschaften die verschiedenen Stufen der Intersexualität darstellt — weiblicher, bei Individuen genetisch weiblicher Beschaffenheit, männlicher, bei Individuen genetisch männlicher Beschaffenheit — und die lückenlos die beiden Geschlechter in beiden Richtungen miteinander verbindet, zeigte bei genauerer Untersuchung die Gesetzmäßigkeit, daß die Reihenfolge, in der die einzelnen Organe und Organteile in der intersexuellen Reihe die Charaktere des anderen Geschlechts annehmen, genau die Umkehrung der Reihenfolge ist, in der sich die Organe entwicklungsgeschichtlich differenzieren. Der genaue Vergleich des fertigen intersexuellen Zustandes mit der Entwicklung der betreffenden Teile zeigte dann, daß ein Intersex ein Individuum ist, das sich bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Maßgabe seines gametischen Geschlechts ($XX = ♂, XY = ♀$) entwickelt, von diesem Augenblick, dem Drehpunkt, an aber sein Geschlecht wechselt und die Entwicklung mit dem anderen Geschlecht beendigt. Ein intersexuelles Weibchen beginnt seine Entwicklung als Weibchen und beendet sie vom Drehpunkt an als Männchen; ein intersexuelles Männchen beginnt seine Entwicklung als Männchen und beendet sie vom Drehpunkt an als Weibchen. Das Maß der Intersexualität ist direkt proportional der Frühe des Zeitpunktes der Umstimmung, also der zeitlichen Lage des Drehpunkts: später Drehpunkt — schwache Intersexualität, früher Drehpunkt — stärkere Intersexualität, ganz früher Drehpunkt — Geschlechtsumwandlung. Diese von uns auch als Zeit-

gesetz der Intersexualität bezeichnete Tatsache kann schematisch in einem Schema wie Abb. 1 wiedergegeben werden.

In Besprechungen meiner Arbeiten wurde diese entwicklungsge-

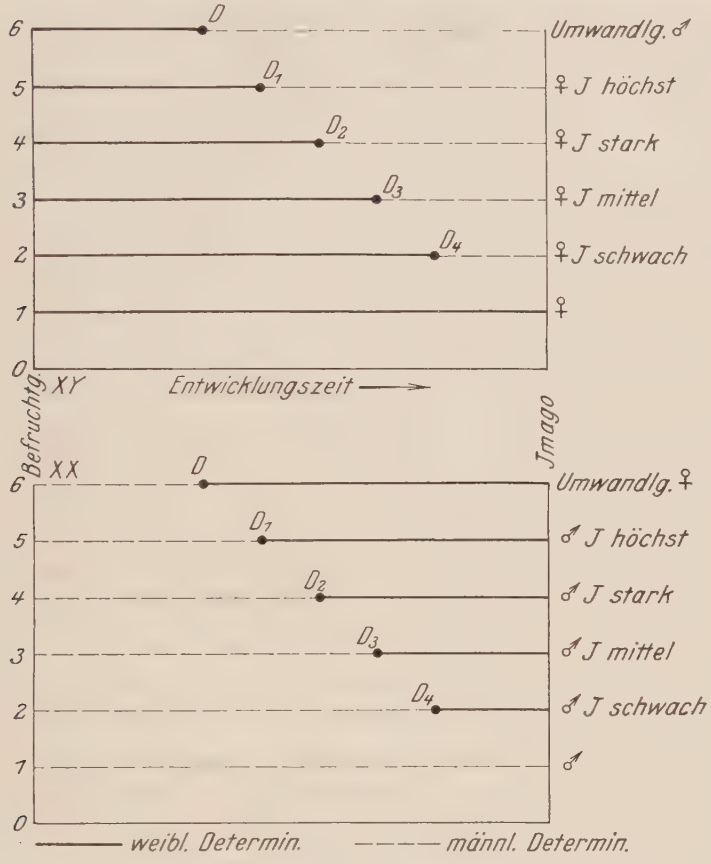


Abb. 1. Schema der Intersexualität.

schichtliche Aufklärung der Intersexualität gelegentlich als Hypothese bezeichnet. Das ist ein Mißverständnis. Es handelt sich vielmehr um eine Tatsache. Einmal sind für gewisse Organsysteme die Umwandlungen entwicklungsgeschichtlich festgestellt. Sodann ist für eine Reihe von Organen wie Antennen, Gonaden und dem verwickelten Kopulationsapparat genau aufgezeigt, daß der fertige Zustand im Intersex ein bestimmtes Entwicklungsstadium des betreffenden Organes darstellt,

das je nach dem Grad der Intersexualität früher oder später in seiner weiteren Entwicklung durch die Beendigung der Gesamtentwicklung des Organismus verhindert wurde. Die intersexuellen Zustände der einzelnen Organe sind tatsächlich Querschnitte durch die Entwicklung der betreffenden Zustände des anderen Geschlechts auf verschiedenen Entwicklungsstadien. An dieser Tatsache ist angesichts der Fülle des Materials nicht zu zweifeln.)

Wir haben daher die folgenden Tatsachen vor uns: 1. Von Anfang der Entwicklung an sind die beiden determinierenden Gengruppen für männliche und weibliche Differenzierung in jedem Individuum vorhanden. 2. Trotzdem kontrolliert im Normalfall nur die eine resp. andere von ihnen die geschlechtliche Differenzierung. 3. Im Normalfall liegt diese Kontrolle bei den Genen, die ein bestimmtes quantitatives Übergewicht haben. 4. Im Falle der Intersexualität haben die Gene des gametischen Geschlechts, wie im Normalfall, zunächst die Kontrolle der Geschlechtsdifferenzierung, aber nach einem bestimmten Zeitablauf geht die Kontrolle an die Gene des anderen Geschlechts über. 5. Die beiden geschlechtskontrollierenden Vorgänge, die nebeneinanderlaufen, laufen also normalerweise so ab, daß der eine, der das Übergewicht hat, den anderen nicht zur Geltung kommen läßt. Im Intersexualitätsfalle aber gewinnt der zunächst wie im Normalfalle unterdrückte Determinationsvorgang des anderen Geschlechts zu einem bestimmten Zeitpunkt die Oberhand. Das heißt, daß zu diesem Zeitpunkt die beiden Vorgänge, die sich normalerweise nicht schneiden würden, sich überschneiden. Dieser experimentell bewiesene Schnittpunkt ist die entscheidende Tatsache. 6. Die zeitliche Lage des Schnittpunktes ist proportional dem Maß der Intersexualität, je früher er liegt, desto höher der Grad der Intersexualität. Der Grad der Intersexualität ist aber außerdem noch proportional dem Maß der quantitativen Unstimmigkeit zwischen den *M*- und *F*-Genen, wobei als Maßstab die Abweichung von den normalen Quantitätsverhältnissen gilt, die die normalen Geschlechter bedingen. Es ist also die zeitliche Lage des Schnittpunktes der beiden geschlechtlichen Determinierungspunkte proportional einem Quantitätsverhältnis der *F*- und *M*-Gene, nämlich ihrer Abweichung vom Normalverhältnis.

Somit geht als entscheidende Tatsache aus den Experimenten die dreigliedrige Kette hervor. 1. Ausgangspunkt ein bestimmtes Quantitätsverhältnis der weibliche resp. männliche Differenzierung bestimmenden Gene. 2. Die beiden von den Genen bedingten nebeneinander herlaufenden Vorgänge der geschlechtlichen Determinierung. 3. Das Fehlen oder Vorhandensein eines Schnittpunktes dieser Vorgänge proportional dem Quantitätsverhältnis am Ausgangspunkt.

Es ist wichtig, sich darüber klar zu sein, daß bis hierher die Tatsachen gehen. Sie in eine intelligente Ordnung zu bringen, muß nun eine Hypothese hinzukommen, nämlich, daß die beiden geschlechtsdeterminierenden Vorgänge, die einen Schnittpunkt zeigen können, in der Entwicklungszeit ablaufende Reaktionen (richtiger Reaktionsketten, was immer im Auge zu halten ist, wenn wir fürder von Reaktionen reden) darstellen, nämlich die Produktion der spezifischen Determinationsstoffe für die geschlechtliche Differenzierung. Somit lautet die Kette der Vorgänge: Bestimmte Quantitäten der Geschlechtsgene bedingen proportional bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten in der Produktion der geschlechtlichen Determinationsstoffe, und der Ablauf der beiden Reaktionen muß eine solche Form haben, daß Schnittpunkte zu verschiedenen Zeiten möglich sind.

f) Darstellung der entwicklungsphysiologischen Interpretation in Kurvenform.

Es ist klar, daß man eine solche Kette in Form einer Kurve anschaulich macht, und da derartige Kurven im Verlauf unserer Erörterungen mehrfach benutzt werden, so ist es gut, sich richtige Vorstellungen über ihr Zustandekommen zu machen. Es ist uns gegeben die Entwicklungszeit als Abszisse; es sind ferner gegeben zwei Reaktionen, die in dieser Zeit fortschreiten, die männliche und die weibliche. Von diesen ist die eine, nämlich die weibliche, im Normalfall für beide Geschlechter, im Intersexualitätsfall für ein Geschlecht und seine intersexuellen Umwandlungen konstant, identisch, da ja bei dispar alles innerhalb der gleichen Chromosomenkonstitution verläuft (anders bei den triploiden Intersexen!) und der *F*-Faktor rein mütterlich vererbt wird. Mit zwei Kurven für die *F*- und *M*-Reaktion kann also der Ablauf innerhalb einer

normalen Rasse dargestellt werden, mit zwei anderen, aber ähnlichen, der Ablauf innerhalb einer anderen Rasse (starke und schwache Rassen!), die sich durch die Quantität ihrer Gene unterscheidet. Die verschiedenen Stufen weiblicher Intersexualität, bedingt durch quantitativ zu starke *M*-Gene bei Gleichbleiben des schwachen *F*-Gens können dann durch eine weitere Schar von *M*-Kurven im Kurvenschema einer schwachen Rasse wiedergegeben werden. Die verschiedenen Stufen männlicher Intersexualität können durch eine Kurvenschar für die *M*-Reaktion innerhalb des Kurvenschemas für die starken Rassen wiedergegeben werden. Was nun die Form der Kurven betrifft, so ist das, was wir wissen, daß sie so sein muß, daß bei gleichbleibender *F*-Kurve die Schar der *M*-Kurven die *F*-Kurve nicht schneidet (Normalfall) oder zu immer früheren Zeitpunkten schneidet (die intersexuelle Serie). Angesichts des kontinuierlichen Übergangs von Normalität zu Intersexualität würde das heißen, daß im Normalfall auch ein potentieller Schnittpunkt nach Ende der Entwicklungszeit vorhanden ist, eine Annahme, deren Richtigkeit übrigens auch experimentell erwiesen ist. Wir wissen fernerhin, daß in der Form der Kurve zum Ausdruck kommen muß, daß *F* und *M* relativ verschiedene Ausgangsquantitäten besitzen und daß das Quantum der geschlechtsdeterminierenden Stoffe ihnen proportional ist, das durch die in der Zeit ablaufende Reaktion produziert wird und daß das größere Quantum die Determinierung beherrscht. Mit diesen durch das Experiment gegebenen Daten lassen sich sehr verschiedene graphische Darstellungen konstruieren, die alle gleiche Berechtigung haben, bis andere noch unbekannte Tatsachen sie vielleicht einschränken mögen.

In Abb. 2—8 sind Typen solcher Möglichkeiten der graphischen Darstellung wiedergegeben, und zwar Abb. 3, 5, 7 für weibliche Intersexualität und den Normalfall der schwachen Rasse; 4, 6, 8 für männliche Intersexualität und den Normalfall der starken Rasse. Die Abszisse gibt stets die Entwicklungszeit, die mit der Vertikalen *T*—*T* abgeschlossen ist, die Ordinate die Quantität der geschlechtsdeterminierenden Stoffe, deren größere Quantität, vielleicht von einem wirksamen Minimum an (die Linie *W* — *W*), die geschlechtliche Differenzierung beherrscht. *F* ist die Kurve der weiblichen Reaktion der schwachen Rassen, F_1

ebenso der starken Rassen. M und M_1 ebenso der männlichen Reaktion, wobei Mm $(= XY)$ die Faktorenkonstitution gametischer Weibchen (inkl. weiblicher Intersexe) und MM $(= XX)$ die gametischer Männchen

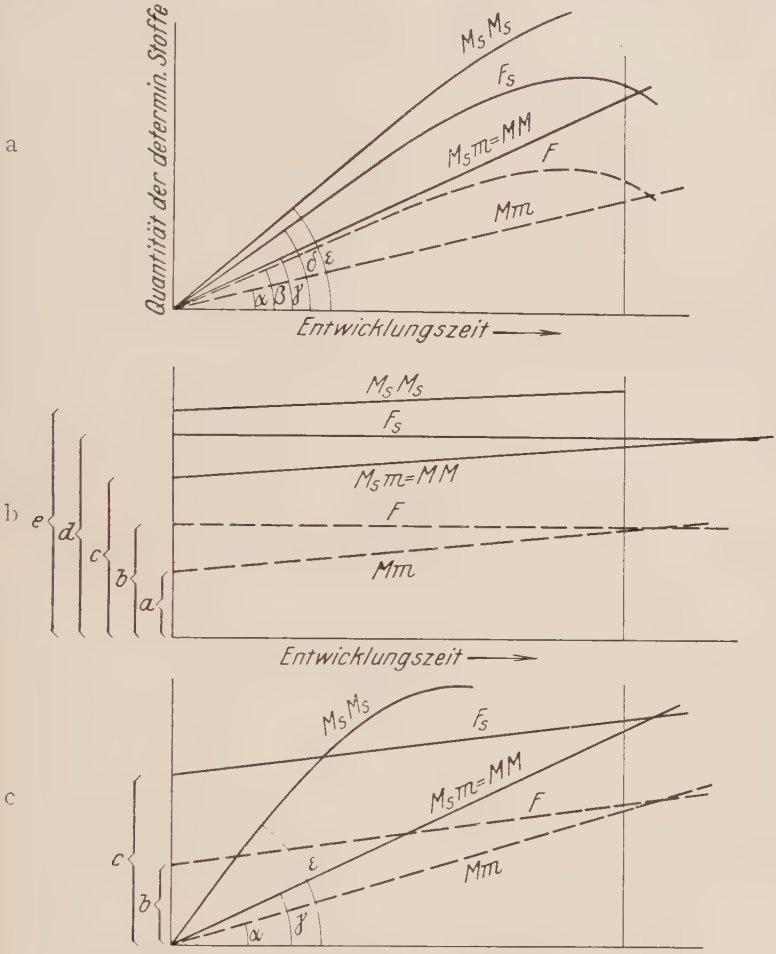


Abb. 2a—c. Verschiedene Arten der graphischen Darstellung der normalen Geschlechtsbestimmung.

(inkl. männlicher Intersexe) ist und $M_1 - M_5$ die verschiedenen Stärkegrade von M.

Abb. 2 gibt zunächst solche Kurventypen für die normalen Geschlechtsverhältnisse schwacher und starker Rassen wieder. In der

Abb. 2a ist die Darstellung so gewählt, daß die Produktion der geschlechtsdeterminierenden Stoffe von einem Nullpunkt aus ansteigt und daß die Geschwindigkeit dieser Reaktion gemessen ist an der Quantität der erzeugten Determinationsstoffe, also durch die Steilheit der Kurve zum Ausdruck gebracht ist. Die absolute Quantität der Gene am Ausgangspunkt der Entwicklung ist hier also gemessen durch die Erhöhung der Kurven zur Abszisse, durch die Winkel α, β, γ, δ, ε. Wir bemerken, daß auch im Normalfall ein Schnittpunkt der beiden Kurven jenseits des Endes der Entwicklung angenommen werden muß (was physiologisch bedeutet, daß das Individuum, wenn es über sein Differenzierungsende hinaus noch sich differenzieren könnte, sein Geschlecht umwandeln müßte, ein Schluß, der für das Verständnis der Verhältnisse der höheren Wirbeltiere bedeutungsvoll ist). Ein Schnittpunkt ist bei dieser Darstellung nur zu erhalten, wenn eine Kurve nach unten, oder die andere nach oben biegt. Wir wählen die erstere Form für die F-Reaktion (ganz willkürlich), stellen es also so dar, als ob die Produktion der weiblichen Determinierungsstoffe allmählich abklingt. Der Vereinfachung halber ist angenommen, daß beim Männchen der schwachen Rasse (Kurve MM) die Quantität der M-Faktoren die gleiche sei wie beim Weibchen der starken Rasse (also Kurve $M_s m$) somit $M_s m = MM$. (Das Suffix s bedeutet stets die starke Rasse.) In Abb. 2b werden die gleichen Tatsachen etwas anders dargestellt. Hier stellen wir nicht die fortschreitende Geschwindigkeit der Determinierungsreaktion, gemessen an der Steilheit der Kurven dar, sondern die Erreichung der wirksamen Quantität der Determinationsstoffe. Der Nullpunkt der Kurve ist der Augenblick, in dem das wirksame Minimum der determinierenden Stoffe für Weiblichkeit erreicht ist, das dann konstant bleibt. Beim Weibchen Mm und $M_s m$ wird das gleiche Minimum von den männlich determinierenden Stoffen erst nach Schluß der Entwicklung erreicht (der Schnittpunkt). Bei der doppelten Quantität MM resp. $M_s M_s$, also beim Männchen, ist die minimale Quantität zuerst überschritten. Bei dieser Darstellung, die übrigens für praktische Zwecke der ersteren unterlegen ist, ist die relative Quantität der Geschlechtsfaktoren ausgedrückt durch die Strecken a, b, c, d, e auf der Ordinate.

Eine dritte Darstellungsmethode, die für den praktischen Gebrauch

einige Vorzüge hat, ist eine Kombination der beiden anderen (2c). Hier wird für den in beiden Geschlechtern quantitativ konstanten F-Faktor die Kurve (d. h. Parallele zur Abzisse) für das minimale Wirkungsquantum der Determinationsstoffe gewählt, die Quantität von F somit an der Ordinate gemessen. Für die verschiedenen Kurven von M (also Mm, MM, M_sm, M_sM_s) aber die Geschwindigkeitskurven vom Nullpunkt aus, so daß die Quantität dieser Faktoren an den Erhöhungswinkeln gemessen ist.

Genau parallel diesen drei Darstellungsmethoden des Normalfalls ist die Darstellung der verschiedenen Stufen männlicher und weiblicher Intersexualität in den Kurven 3—8. Auch hier ist, wie im Normalfall, F resp. F_s in allen Intersexualitätstypen konstant, verschieden sind die M- resp. MM-Kurven, also $M_1m\,M_2m$ usw., je nach der verschiedenen Quantität dieser Gene, wieder gemessen entweder durch die Erhöhungswinkel oder durch die Distanz vom Nullpunkt auf der Ordinate. Die Reihe der Schnittpunkte der F- und M-Kurven sind die Drehpunkte. Natürlich gelten für jedes Individuum nur ein F- und M-Kurvenpaar; männliche und weibliche Intersexualität sind getrennt behandelt, da ein gemeinsames Bild (durch Überlagerung von Abb. 3 und 4 resp. 5, 6 resp. 7, 8 zu erhalten) zu verwirrend wäre.

Im Interesse der Klarheit ist es wünschenswert, die Verhältnisse der triploiden Intersexualität ebenso darzustellen, obwohl ja die Geschlechtsbestimmung als solche uns hier nicht interessiert. Der Hauptunterschied gegenüber dem vorigen Fall besteht ja darin, daß die Intersexe nicht innerhalb der normalen gametischen Konstitution der beiden Geschlechter ($XX = MM\,FF = ♀$, $XY = MM\,Ff = ♂$) entstehen und es somit keine männlichen und weiblichen Intersexe gibt. Die Intersexe sind vielmehr das Produkt abnormer gametischer Konstitution, nämlich $MMFF$ = ♂, $MMM\,FFF = ♀$, $MM\,FFF = ♀$ (Überweibchen), $MM\,F = ♂$, $MMMF = ♂$ (Übermännchen), aber $MMM\,FF$ = Intersexe. Wenn wir die erste Darstellungsmethode der Intersexualität wählen, bei der die Ausgangsquantitäten der Gene durch die Erhöhung der Reaktionskurven (α, β, γ usw.) dargestellt werden, so erhalten wir das Schema Abb. 9, aus dem ohne weiteres die ganze Geschlechtsserie abzulesen ist.

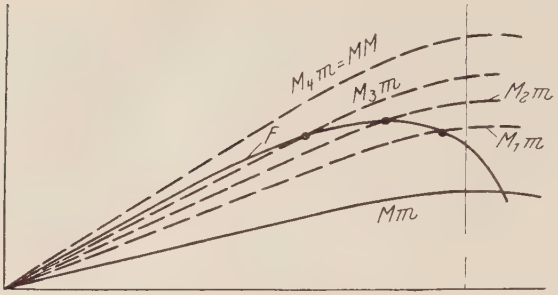


Abb. 3.

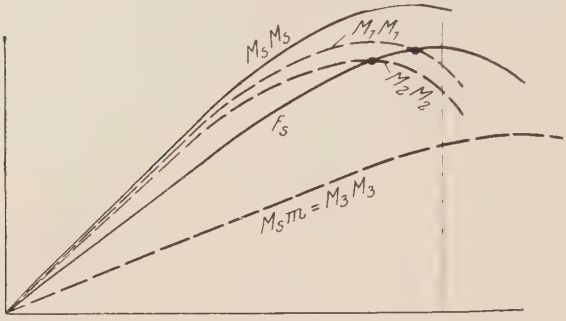


Abb. 4.

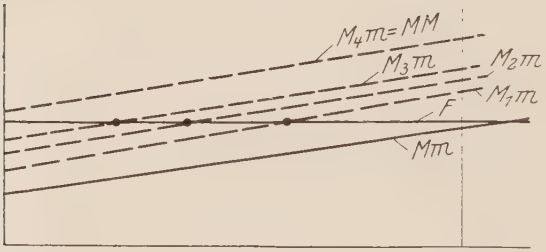


Abb. 5.

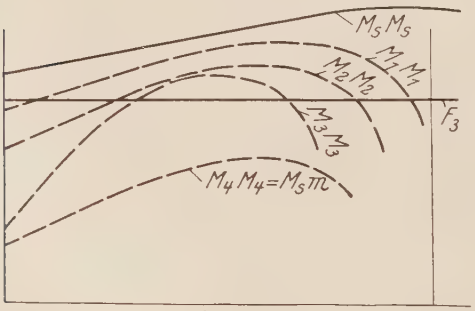


Abb. 6.

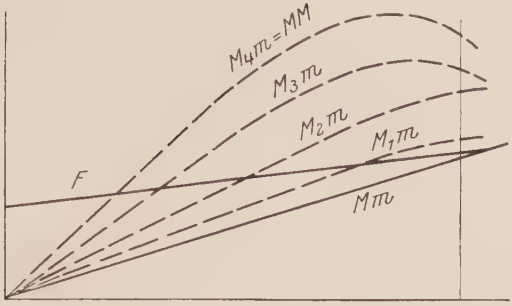


Abb. 7.

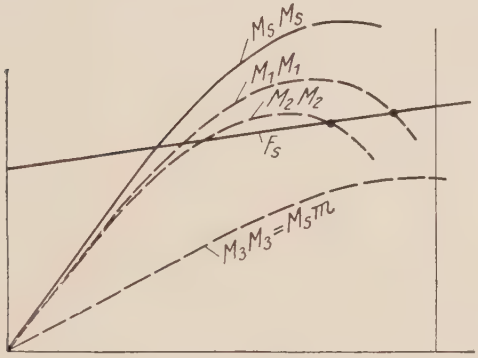


Abb. 8.

Abb. 3—8. Graphische Darstellung der weiblichen (3, 5, 7) und männlichen (4, 6, 8) Intersexualität parallel den Darstellungen Abb. 2 a. b, c.

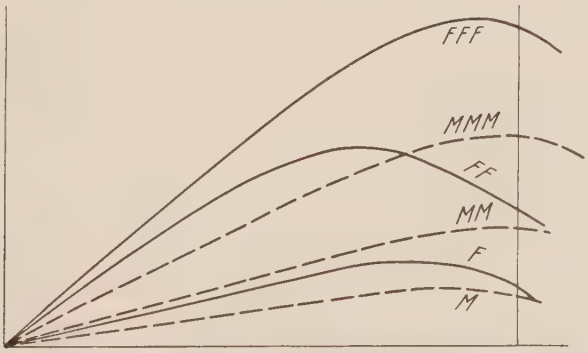


Abb. 9. Graphische Darstellung der triploiden Intersexualität.

g) Zusatzhypothesen.

Bis zu diesem Punkt gehen direkte Ableitungen aus den Experimentaltatsachen ohne Beanspruchung besonderer Hilfshypothesen, nämlich die Feststellung der Kette: Ausgangsquantität von Genen, Geschwindigkeit einer determinierenden Reaktion, verschiedene zeitliche Lage von Schnittpunkten zweier solcher gleichzeitig mit verschiedener Geschwindigkeit verlaufenden Reaktionen. Diese Erkenntnisse sind es, auf denen die Verallgemeinerung zu einer Theorie der Vererbung aufgebaut werden soll. Man könnte es bei der bisherigen allgemeinen Fassung belassen und sowohl das Gen in seiner spezifischen Quantität am Ausgangspunkt als auch die Produkte der Reaktion, die Bildung der Determinierungsstoffe nicht weiter zu präzisieren versuchen. Ich habe in früheren Veröffentlichungen von dieser zurückhaltenden Vorsicht abgesehen und versucht, sowohl die Gene, als auch die produzierten Determinationsstoffe bekannten biochemischen Kategorien einzureihen[1]). Was das Gen betrifft, so sind die Tatsachen die, daß es erstens in unendlich kleiner Menge eine außerordentliche Wirkung ausüben muß, zweitens, daß seine Menge nach jeder Zellteilung mehr oder weniger wiederhergestellt wird, daß es also die Fähigkeit der Selbsterzeugung besitzen muß und drittens, daß der Quantität des Gens die Geschwindigkeit einer bestimmten Reaktion proportional ist. Diese Tatsachen würden gut zu der Annahme passen, daß das Gen von der Natur eines Katalysators, speziell eines Autokatalysators ist. Dieser Punkt soll später näher diskutiert werden. Hier sei nur festgestellt, daß diese Hypothese ein untergeordneter Teil der ganzen Theorie ist, die genau so gut arbeitet, wenn man eine andere biochemische Natur des Gens fordert. Aber bis zum Nachweis, daß eine andere Annahme mehr Wahrscheinlichkeit hat, scheint es mir berechtigt, mit dieser Hypothese zu arbeiten. Natürlich kann man auch sagen, daß es besser ist, gar keine solche Hypothese aufzustellen und sich mit dem Wort Gen zu begnügen oder die Unkenntnis mit einem neuen Fremdwort zu verdecken. Hier sind wir wohl an einem Punkt, an dem das entscheidende Wort die persönliche Veranlagung spricht, die mehr zur skeptischen Zurückhaltung neigen mag oder mehr dazu, im Interesse der

[1]) Zuerst 1916.

Denkökonomie noch nicht ganz geklärte Dinge schon bekannten Kategorien einzureihen.

Genau die gleichen Sätze gelten für den zweiten Punkt, der auch später im einzelnen diskutiert wird, nämlich das Reaktionsprodukt der von den Genen katalysierten Reaktion. Auch hier möchte es genügen, sie mit den Entwicklungsphysiologen als Determinationsstoffe oder formative Stoffe zu bezeichnen. Auch hier ziehen wir die, ebenfalls für die Gesamttheorie unwesentliche, Hypothese vor, diese Stoffe der in ihrer Bedeutung einigermaßen bekannten Spezialgruppe formativer Substanzen einzureihen, die als Hormone bezeichnet werden. Somit sagen wir, daß (zunächst die Geschlechtsgene) Autokatalysatoren sind, die mit einer ihrer Quantität proportionalen Geschwindigkeit eine Reaktion resp. eine Reaktionskette katalysieren; die Endprodukte der Reaktionskette sind die spezifischen Hormone der geschlechtlichen Determinierung. Dieser Satz soll dann entsprechend abgeändert für sämtliche Gene verallgemeinert werden.

h) Beziehungen zur Faktorentheorie.

Es ist vielleicht gut, sich an diesem Punkt klarzumachen, wie sich unsere Vorstellungen zur Faktorentheorie verhalten, die ja auch manchmal Anspruch darauf erhebt, eine Vererbungstheorie zu sein. Wir können das tun, indem wir uns über die logische Entwicklung unseres gesamten Gedankengangs aus dem Tatsachenmaterial heraus klar werden. Am Ausgangspunkt stand der einfache Geschlechtsbestimmungsmechanismus, die mendelsche Rückkreuzung zwischen einem heterozygoten und einem homozygoten Geschlecht und ihre Bestätigung im Verhalten der Geschlechtschromosomen. Es war somit der Mechanismus erklärt, der etwas mit Geschlechtsdifferenzierung Zusammenhängendes richtig verteilt. Damit war die Geschlechtsvererbung der Faktorentheorie eingeordnet, aber auch die Grenze erreicht, bis zu der die Faktorentheorie Vererbungsvorgänge zu erklären imstande ist. Diese Grenze mußte überschritten werden, sobald es sich zeigte, daß innerhalb eines ganz normalen Faktorenmechanismus die als Intersexualität bezeichnete Störung des Geschlechtsdifferenzierungsvorgangs, ja sogar völlige Geschlechtsumwandlung, zygotisch, also durch die Gametenkonstitution hervorgebracht werden konnte.

Der nächste Schritt war dann, die Faktorenlehre so zu erweitern, daß durch Einführung neuer Begriffe von der gleichen symbolischen Art, wie es die Faktoren sind, die Tatsachen im Rahmen der Faktorentheorie noch erklärt werden könnten. Dies geschah dadurch, daß die Gene, die bis zu diesem Punkt nur als Gegenstand eines Verteilungsmechanismus notwendig waren, nunmehr mit bestimmten Eigenschaften ausgestattet wurden, die bei sonst identischen Genen, nämlich den Geschlechtsgenen *F* und *M*, bei verschiedenen Rassen sich unterscheiden. Diese Eigenschaft war die der verschiedenen Valenz, der relativen Stärke des Gens, später (1916) dann direkt bezeichnet als seine Quantität. Durch diese Erweiterung der Faktorenlehre war es möglich, die Tatsachen rein vererbungstheoretisch innerhalb der Faktorenlehre darzustellen, allerdings auch erst, nachdem weiterhin erkannt war, daß das Ergebnis von einer besonderen Art des Zusammenarbeitens zweier Gene oder Gengruppen (*F* und *M*) bedingt war, nämlich von einer Konkurrenz[1]) mit Sieg des Stärkeren, also einer quantitativen Relation, Balance, zweier Gene. Um die Darstellung innerhalb der Faktorenlehre aber im einzelnen durchführen zu können, mußte sie nochmals um einen Begriff erweitert werden, mit dem eigentlich schon die Grenze der Faktorenlehre überschritten war, den Begriff des epistatischen Minimums[2]). An diesem Punkt müssen wir etwas verweilen, denn er ist vom Gesichtspunkt der Logik aus entscheidend für die Beurteilung der Überschreitung der Grenzen der Faktorenlehre, die wir für das theoretisch wichtigste Ergebnis unserer Bemühungen halten.

Man bezeichnet mit Bateson das Verhältnis zweier nicht allelomorpher Gene, von denen das eine die Wirkung des anderen nicht phänotypisch zur Geltung kommen läßt, also eine Art von Dominanz zwischen verschiedenen nicht allelomorphen Genen (Hierarchie der Faktoren, wie Lang es ausdrückt), als Epistase; ein Begriff, der durch bessere Einsicht in das Wesen des Zusammenarbeitens der Faktoren für gewöhnlich überflüssig geworden ist. Das Verhältnis von *F* und *M* fällt

[1]) Der Begriff der Konkurrenz von Geschlechtsbestimmungssubstanzen war schon vorher von Woltereck benützt worden, aber gegen die Faktoren- und Chromosomenlehre gerichtet.

[2]) Häcker hat einmal diese Entwicklung als eine Häufung von Hilfshypothesen bezeichnet. Welches Mißverständnis!

unter diesen Begriff, nämlich Epistase von F über M beim ♀, M über F beim ♂. Wenn nun die Epistase, wie erkannt wurde, auf einer quantitativen Überlegenheit beruht nach der Reihe $MM > FF$ resp. $F > M$ bei weiblicher Heterozygotie, $FF > MM > F$ bei männlicher Heterogametie, so müßte die Epistase, d. h. die Kontrolle der Geschlechtsdifferenzierung bei jedem noch so minimalen Überwiegen der einen Quantität gegeben sein. Tatsächlich gibt es aber zwischen beiden Geschlechtern die ganze Serie der Intersexualität, von der wir auch wissen, daß sie auf der quantitativen Relation der F- und M-Gene beruht. Folglich muß ein bestimmter Spielraum im Überwiegen von F über M resp. umgekehrt vorhanden sein, jenseits dessen die reinen Geschlechter erscheinen, innerhalb dessen Intersexualität entsteht. Die Grenzen dieses Spielraums nach oben und unten (Plus und Minus, $M - F$ und $F - M$) wurden dann das epistatische Minimum genannt[1]). Um es anschaulich darzustellen, habe ich bestimmte Quantitätswerte für F und M angenommen, z. B. 80 für F und 60 für M und das epistatische Minimum mit 20 bezeichnet. Reine Weibchen entstehen also, wenn $F - M$ (resp. $FF - M$) mehr als 20, reine Männchen, wenn M resp. $MM - F$ (FF) mehr als 20. Eine Differenz von weniger als 20 aber gibt Intersexe. Von F aus betrachtet ist dieser Spielraum innerhalb der beiden epistatischen Minima von + 20 bis — 20, also 40 und wir können dann die Geschlechtsreihe graphisch so darstellen wie in Abb. 10. Damit ist bei denkbar größter Erweiterung der Begriffe der Faktorenlehre die Grenze erreicht bis zu der die reine Faktorenlehre solche Tatsachen erklären kann, ja schon überschritten.

Definitiv überschritten wurde sie, als klar wurde, was die Intersexe entwicklungsgeschichtlich sind, nämlich Individuen, die sich bis zu dem später oder früher liegenden Drehpunkt mit dem einen, nachher mit dem anderen Geschlecht entwickeln. Damit bekam zunächst das epistatische Minimum eine bestimmte physiologische Bedeutung, es wurde zu einem Maß der zeitlichen Lage des Schnittpunkts der geschlechtsdeterminierenden F- und M-Reaktionen. Wenn wir uns an den früher

[1]) Da in der Fachliteratur gewöhnlich nur meine neuesten Arbeiten zitiert werden, möchte ich doch darauf hinweisen, daß ich diese Ableitungen, die jetzt allmählich durchdringen, bereits 1912 veröffentlicht habe.

genau diskutierten Typ des Kurvenschemas, Abb. 11, halten und nur die Kurven für Weiblichkeit und weibliche Intersexualität heranziehen,

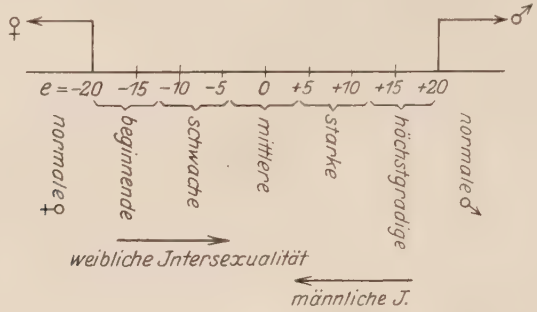


Abb. 10. Schematische Darstellung der Intersexualitätsstufen.

dann ist das epistatische Minimum gemessen durch den Winkel ε. Wollen wir das als Strecke auf einer Geraden bekommen, wie in Abb. 10, so

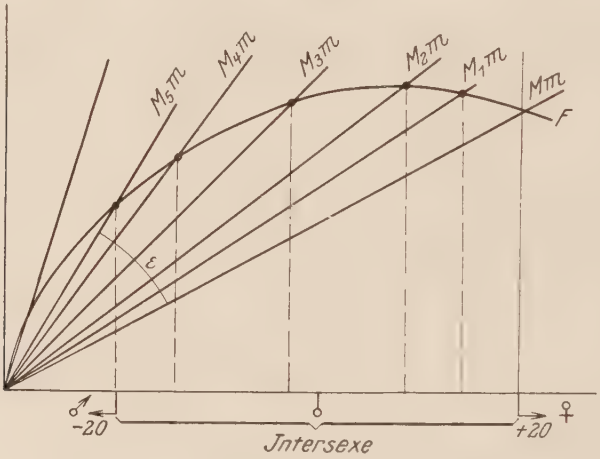


Abb. 11. Eine Darstellung des epistatischen Minimums.

können wir von den Schnittpunkten, jenseits derer die reinen Geschlechter erscheinen, Lote auf die Abszisse fällen und erhalten dann das alte lineare Schema. Wählen wir die andere graphische Methode, die früher diskutiert wurde (Abb. 12), dann erhalten wir das epistatische Minimum direkt als Abschnitt der Ordinate und somit direkt das lineare Schema. Es sollte aus dieser Ableitung klar hervorgehen, daß hier definitiv ein

Schritt über den durch die Faktorenlehre repräsentierten Mechanismus der Vererbung des Geschlechts zu einer Physiologie desselben getan ist. Im Interesse des Verstehens der dem Aufbau unserer Theorie innewohnenden Logik bitte ich daher den Leser, die vorhergehende Ableitung genau durchzudenken. Und es sollte auch klar sein, daß bei einer Übertragung der gleichen Gedankengänge auf die Vererbung im allgemeinen ein Schritt über die Faktorenlehre hinaus zur Physiologie der Vererbung, also zu einer wirklichen Vererbungstheorie getan werden könnte.

5. Übertragung auf die Theorie der Vererbung.

a) Geschlechtliche und somatische Determinierung.

Wenn wir die nunmehr erreichten Kenntnisse über die Wirkung und das entwicklungsphysiologische Verhalten der Geschlechtsgene auf alle Gene übertragen wollen, so müssen wir uns darüber klar werden, was

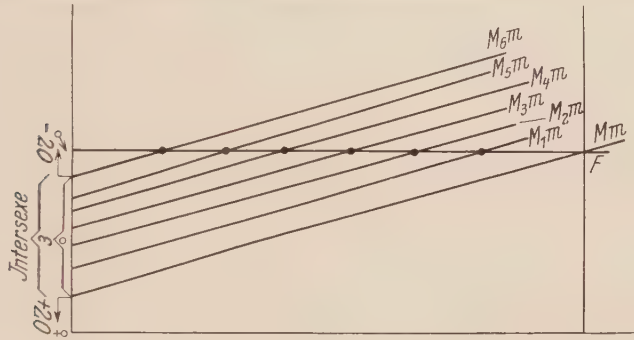


Abb. 12. Andere Darstellung des epistatischen Minimums.

denn als spezifisch für den Geschlechtsdeterminierungsprozeß betrachtet werden muß, und was allgemein einem jeden durch ein Gen bedingten Determinierungsprozeß zukommt. Die erste Besonderheit ist die, daß der Geschlechtsdeterminierungsprozeß ein alternativer ist. Zwei Determinierungsvorgänge, von Genen bedingt, laufen konkurrierend nebeneinander ab, und die schnellere Reaktion kontrolliert die Determination. Im gleichen Individuum haben also bestimmte Entwicklungsvorgänge, z. B. die Wachstumsprozesse der Abdominalsegmente, die zur Ausbildung des Kopulationsapparates führen, oder die Differenzierungsvorgänge der Urgeschlechtszellen, eine Alternative (männlicher oder weib-

licher Typus) zur Wahl, zwischen der es keinen Übergang gibt (das Alles- oder Nichtsgesetz!)[1]). Die Entscheidung darüber fällt die zur Zeit eines jeden Differenzierungsvorganges anwesende größere Quantität der formativen Stoffe (spezifischen Hormone nach unserer Annahme). Bei der normalen Determinierung der Entwicklungsvorgänge eines Organs oder Organteils, also parallel der Bildung eines Musters (s. o.), ist eine solche Alternative nicht vorhanden, die Determinierung muß ohne Konkurrenz zweier Determinierungsvorgänge verlaufen. Aber auch für andere Gene gibt es eine entwicklungsphysiologische Parallele zur Konkurrenz[2]) der Determinierungsreaktion, nämlich wenn zwei verschiedene Determinationsvorgänge durch Bastardierung im gleichen Individuum vereinigt werden. Wir wiesen schon eingangs darauf hin, daß die Erscheinung der Dominanz daher auch eine Analyse der Physiologie der Vererbung ermöglichen muß. Die Möglichkeit wird noch klarer, wenn wir uns vorstellen, daß im Laufe der Entwicklung eines Bastards die Dominanzverhältnisse sich ändern, also auch eine Konkurrenz mit verschiedenen Siegern vorliegt. Wir werden bald sehen, daß die Analyse eines solchen Falles tatsächlich eine Parallele zur Intersexualitätsanalyse liefert.

Als zweiter Unterschied zwischen der Wirkung der Geschlechtsgene und der anderer Gene erscheint der folgende: Virtuell betrifft die Konkurrenz der von den Geschlechtsgenen katalysierten Determinierungsreaktionen um die Entscheidung der Alternative eine jede Zelle des Körpers. (Es sei besonders im Interesse solcher Leser, die gewohnt sind, die Probleme von den abgeleiteten Verhältnissen der höheren Wirbeltiere aus zu betrachten, betont, daß wir zunächst nur von den einfacheren Verhältnissen der scharf determinierten (unabhängigen) Entwicklung ausgehen, bei der in jeder Zelle das Schicksal ihrer Deszendenten unabhängig von anderen ausgearbeitet wird und keine zentralisierte Hormonenproduktion die Vorgänge koordiniert. Dies Problem wird dann später eingehend analysiert werden und die Beziehungen von

[1]) Es sei, um Mißverständnissen vorzubeugen, nochmals darauf hingewiesen, daß Intersexualität keine Mischung der Geschlechtscharaktere in dem Sinn ist, daß sich ein Mischcharakter entwickelt, sondern ein Mosaik von beiderlei Geschlechtscharakteren in der Zeit, das dann im Gesamteindruck allerdings wie ein Gemisch wirken kann.

[2]) Dieser nützliche Ausdruck stammt von Woltereck.

abhängiger und unabhängiger Determination geklärt werden.) Denn im extremsten Fall können wir uns die geschlechtliche Differenzierung auf jede Zelle des Körpers erstreckt vorstellen. Bei anderen Genen aber erstreckt sich die Wirkung wieder im extremsten Fall nur auf lokalisierte Zellgruppen. Aber auch dieser Unterschied ist nicht prinzipieller Natur. Einmal gibt es alle Übergänge von großen zu minimalen Geschlechtsdifferenzen, d. h. also bis zu eng lokalisierten Zellgruppen, denen die geschlechtliche Alternative freisteht, im extremsten Fall nur aus den Geschlechtszellen bestehend. Andererseits gibt es bei Determinationsvorgängen auf Grundlage somatischer Gene auch den Fall der Wirkung auf viele, vielleicht sogar alle Zellgruppen. Der Unterschied ist also, so weit er geht, mehr graduell als prinzipiell.

b) Allgemeine Ausführung.

Die allgemeine Erkenntnis über die Geschlechtsgene, die wir auf alle Gene übertragen wollen, ist die Kette: Quantität des Gens — Geschwindigkeit der Reaktion — Erzeugung der formativen Stoffe — proportionale zeitliche Lage des Punktes der Determinationsentscheidung. Dazu kommen noch als spezielle Hypothesen (untergeordneter Bedeutung vom Standpunkt des Erklärungsprinzips aus) die Annahme, daß die Gene Autokatalysatoren sind und die, daß die formativen Stoffe, Determinierungssubstanzen, der Klasse der Hormone einzureihen sind. Welchen Fortschritt im Verständnis der Vererbung über die Faktorentheorie soll uns nun diese Überlegung bringen? Die Faktorenlehre koordiniert das Vorhandensein qualitativ verschiedener Gene am Ausgangspunkt der Entwicklung mit den verschiedenen erblichen Eigenschaften am Endpunkt, eine Koordination, die auf sicherer experimenteller Basis ruht. Über das, was zwischen dem Ausgangspunkt und dem Endpunkt liegt, vermag die Faktorenlehre keine Aussage zu machen; weder kann sie etwas über die Art aussagen, in der das Gen die Entstehung eines Außenfaktors kontrolliert, noch über die Art der Zusammenarbeit der Gene zum Endresultat, noch über die typische Reihenfolge und Lokalisation der Differenzierungsvorgänge. Die Faktorenlehre hat uns mit dem Mechanismus der Vererbung bekannt gemacht, kann aber nicht bis zur Erklärung der Physiologie vordringen, genau wie sie uns

beim Problem des Geschlechts die Kenntnis des Mechanismus der Geschlechtsverteilung bescherte, aber nicht zur Physiologie der Geschlechtsbestimmung vordringen konnte. Die Erkenntnisse, die das in diesem Fall erlaubten, sollten bei Übertragung auf andere Gene daher ebenso den Schritt zum Verständnis der Physiologie der Vererbung ermöglichen[1]).

Die Übertragung der vorgenannten Kette auf das allgemeine Vererbungsgeschehen läßt sich in knapper Zusammenfassung der Hauptsache etwa folgendermaßen ausführen:

Das Gen ist ein Substanzteilchen, dem nicht nur, was selbstverständlich ist, eine spezifische Qualität zukommt, sondern das außerdem am Ausgangspunkt der Entwicklung in typischer Quantität, typisch, aber verschieden für verschiedene Gene oder Gengruppen, bereitgestellt wird (siehe auch hier die früheren Bemerkungen über korrigierte Quantitäten). Der Chromosomenmechanismus, der für das richtige Vorhandensein der verschiedenen Gene am Ausgangspunkt der Entwicklung sorgt, muß auch die notwendigen Einrichtungen besitzen, um auch für die Bereitstellung der typischen Quantitäten eines jeden zu sorgen. Ein jedes Gen ist nun ein Stoff, der, beginnend mit einer Aktivierung[2]) bei der Befruchtung (oder Parthenogenese), an einer Reaktion oder Reaktionskette teilnimmt, deren spezifische Qualität durch die Qualität des Gens und seines Substrats (d. h. in der Hauptsache des Eiplasmas) bedingt ist; deren Geschwindigkeit aber proportional ist der Quantität des Gens. Will man eine konkrete Vorstellung mit der Substanz des Gens verbinden, so reiht man sie am besten der Gruppe der Autokatalysatoren ein und kann dann den vorherigen Satz konkreter so ausdrücken, daß das Gen eine Reaktion mit einer seiner Quantität proportionalen Geschwindigkeit katalysiert. Die Entwicklung eines Organismus mit unabhängiger Differenzierung kann aufgelöst werden in eine Reihe nebeneinandergehender Abläufe, die zu bestimmten, aber verschiedenen Zeitpunkten

---

[1]) Dieser Schritt, der das Hauptziel des Verfassers von Anbeginn seiner Beschäftigung mit Erbproblemen war, wurde zuerst 1917 getan und 1920 in besserer Ausarbeitung vorgelegt. Vorliegende Schrift versucht das gleiche in wieder verbesserter Form auszuführen.

[2]) Was diese Aktivierung konkret bedeutet, wird später erörtert werden.

zu einer chemischen Situation führen, die sich allgemein als das Auftreten der formativen Stoffe, Determinationssubstanzen oder, nach unserer spezielleren Annahme, Hormone der definitiven Gestaltung in wirksamer Quantität bezeichnen läßt. Der richtige Ablauf der normalen Differenzierung erfordert es, daß diese Determinationspunkte in genau richtiger Reihenfolge erscheinen und daß die determinierenden Substanzen am richtigen Ort, lokalisiert, auftreten. Ein System genau dosierter Genquantitäten und davon katalysierter Reaktionsabläufe von proportional abgestimmten Geschwindigkeiten ermöglicht es, daß der Reaktionserfolg, die Determinationspunkte in typischer Reihenfolge und in richtigem Abstand erscheinen. Jeder folgende Reaktionspunkt trifft auf Grund der vorher, also schneller durchgeführten Abläufe auf eine andere allgemeine physico-chemische Situation; vor allem findet er einen beschränkteren Wirkungsbereich wegen der schon vorher abgeschlossenen Determinationen, auf den sich dann allein die Wirkung erstreckt, die somit auch lokalisiert ist. Die Annahme der nebeneinanderlaufenden abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten für den Determinierungsvorgang erklärt somit Reihenfolge und Lokalisation der Differenzierung, und die Verbindung mit den verursachenden, dosierten Genquantitäten erhebt die Vorstellung zu einer Vererbungstheorie, die den wichtigen Schritt über die Faktorentheorie hinaus ausführt.

c) Durchführung an einem Beispiel.

Ein Versuch, in einem konkreten Fall die gesamte Idee zu visualisieren, geht wohl über die Fähigkeiten zur raumzeitlichen (vierdimensionalen) Vorstellung hinaus. Vielleicht versuchen wir aber, in einer ganz groben Annäherung uns ein Bild eines Ausschnitts aus dem Vererbungsgeschehen zu machen, das das verwickelte Bild der abgestimmten Reaktionsabläufe zum Ganzen wenigstens ahnen läßt. Ein späteres Kapitel wird dann eine genaue Einzelanalyse bringen. Dabei gehen wir wieder von einer Tatsache aus den Intersexualitätsversuchen aus. Beim normalen Männchen entwickelt sich der Kopulationsapparat zu einem beträchtlichen Teil aus dem sogenannten Heroldschen Organ, das sich sehr früh anlegt, aber dem Weibchen fehlt. Im Falle der weiblichen Intersexualität fehlt aber das Heroldsche Organ natürlich bis zum Drehpunkt, von diesem

Augenblick an aber wird die betreffende Zellgruppe männlich determiniert und beginnt ein Heroldsches Organ zu bilden. Zu seiner normalen Entwicklung braucht dies eine gewisse Zeit, deren Abschluß in dem Augenblick liegt, wo die fertig entwickelte Imago in der Puppe ihre Körperoberfläche chitinisiert. Dieser Augenblick, also ein Effekt der gesamten Entwicklungsdauer, ist natürlich erblich festgelegt, wie unter anderem daraus hervorgeht, daß es Erbrassen verschiedener Entwicklungsdauer gibt. Im Normalfall muß natürlich die Geschwindigkeit der Differenzierung des Heroldschen Organs resp. der Beginn seiner Differenzierung bei festgelegter Gesamtzeit so eingerichtet sein, daß mit dem unabhängig davon determinierten Eintritt der Chitinisierung die Entwicklung abgeschlossen ist. Im Fall der Intersexualität liegt nun der Beginn der Entwicklung des Heroldschen Organs, der Drehpunkt, später als normalerweise, und zwar verschieden spät, je nach der Lage des Drehpunktes in der intersexuellen Serie. In dem System abgestimmter Reaktionsgeschwindigkeiten, das zur normalen Entwicklung des männlichen Kopulationsapparates mindestens notwendig ist, nämlich 1. Zeitpunkt des Entwicklungsbeginns für Hérolds Organ; 2. Differenzierungsgeschwindigkeit von Herolds Organ; 3. Zeitpunkt der Chitinisierung, ist also Nr. 1 verschoben, und zwar verschoben als Folge der zeitlichen Lage des Schnittpunktes der männlichen und weiblichen Reaktion. Da Nr. 2 und 3 gleichbleiben, folgt, daß die Entwicklung des Heroldschen Organs nicht fertig ist, wenn die Chitinisierung beginnt, somit ein Entwicklungsstadium chitinisiert wird. (Es braucht wohl nicht bemerkt zu werden, daß das letzte als Tatsache zunächst gefunden wurde.) In Abb. 13 ist versucht, dies Zusammenspiel abgestimmter Reaktionsabläufe in diesem einfachen Fall graphisch darzustellen, und zwar für Männchen, Weibchen und Intersexe, wobei auf die Komplikation der verschiedenen Entwicklungsdauer bei Männchen, Weibchen, Intersexen, verschiedenen Rassen und deren Bastarden keine Rücksicht genommen ist. Das Schema enthält die bekannten Kurvensysteme für die *F*- und *M*-Reaktionen; sodann die die Gesamtdifferenzierungszeit bedingende Reaktion als langsam ansteigende Kurve, die am Punkt *W* ihr Wirkungsquantum erreicht, womit die Chitinisierung beginnt. Sodann die Kurve *He* für die fortschreitende Differenzierung bestimmter Zellen zum

Heroldschen Organ und seinen Derivaten, beginnend mit dem Inwirkungtreten der männlichen Determinationsstoffe, auf die die betreffenden Zellen mit Einsetzen der Differenzierung reagieren. Die normale Differenzierungszeit dieser Zellen zum Kopulationsapparat ist auf dieser Kurve angegeben, ebenso die ungenügende Zeit, die nach dem Drehpunkt zur Verfügung steht, wenn die Kurve *Di* die gleiche bleibt. Dies unvollkommene Schema zeigt uns, wie eine Abänderung eines bestimmten erblichen Vorgangs zustande kommt durch eine Veränderung im Rhyth-

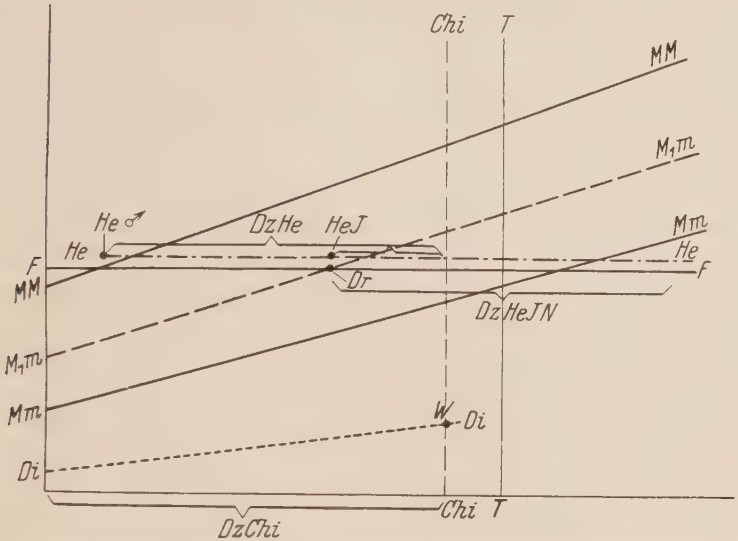


Abb. 13. Graphische Darstellung der intersexuellen Entwicklung des Heroldschen Organs.

mus zweier unabhängiger, aber im Endresultat ineinandergreifender Differenzierungsabläufe und läßt verallgemeinert die Erkenntnis sichtbar werden, daß die richtige Abstimmung im Rhythmus des Ablaufs der Determinierungsreaktionen tatsächlich das Wesen der Vererbung ist.

Vielleicht lohnt es sich, anschließend daran zu versuchen, in ähnlicher Weise einen Ausschnitt aus einem Vererbungsvorgang darzustellen, von dem eine ähnliche Analyse nicht möglich war, der aber als Typus für viele andere betrachtet werden kann, weil das Vorhandensein von Genen für die Verursachung der betreffenden Entwicklungsvorgänge erwiesen ist. In den Drosophilaarbeiten spielen die Augenmutationen eine große

Rolle, aus denen auf das Vorhandensein von bestimmten Genen für die normale Augenentwicklung geschlossen werden kann. Suchen wir nun einen Teil des Augenentwicklungsvorgangs auf Grund einiger solcher Gene schematisch darzustellen. Es braucht wohl nicht besonders bemerkt zu werden, daß nicht behauptet werden soll, daß dies Schema die richtigen Verhältnisse wiedergibt, sondern nur, daß es den Typus, der den wirklichen Verhältnissen zugrunde liegt, repräsentiert. Auch hier (Abb. 14) müssen wir die erblich festgelegte Entwicklungszeit als konstanten Maßstab nehmen, deren Kurve nach Erreichen des Wirkungsquantums den Abschluß der Differenzierung $t - t$ herbeiführt. Der Einfachheit halber nehmen wir an, daß die verschiedenen Reaktionsabläufe der Gene das Wirkungsquantum der formativen Stoffe auf gleichem Niveau erreichen, so daß die eine Parallele zur Abszisse *Wi* in den Schnittpunkten mit den verschiedenen Reaktionskurven alle Determinierungspunkte enthält. Wir haben dann zunächst ein Gen, das eine Reaktion katalysiert, deren Produkt die Determinationsstoffe sind, deren Wirkung die Hirnanlage veranlaßt, ein Fazettenauge zu differenzieren. Wie für alle Determinierungsvorgänge, so gilt auch für diesen (später Näheres) das Vorhandensein eines definitiven Determinationspunktes, eines Punktes, von dem an das Schicksal der Zellen festgelegt ist, also hier, von dem an Nervenzellen nicht mehr zu Retinazellen werden können. Diesen wieder unabhängig determinierten Zeitpunkt wollen wir durch die Vertikale *De* wiedergeben. Im Normalfall muß also der Schnittpunkt der Reaktionskurve für die Augendetermination *Au* vor den Zeitpunkt *De* fallen. Fiele er später, so würde kein Auge mehr gebildet werden können, wir hätten die augenlose Mutation. Diese zweite Eventualität ist in dem Schema B wiedergegeben. Ein wenig Überlegung zeigt, daß die gleiche Augenlosigkeit bei Konstanz der Kurve *Au* aber Verschiebung von *De* nach links erreicht werden kann, und man mag sich unschwer ausmalen, daß es noch viele andere hier nicht berücksichtigte Determinierungsabläufe gibt, deren Verschiebung bei Konstanz anderer den gleichen Effekt hat, ein wichtiger Punkt, auf den wir zurückkommen werden. Wir wissen nun weiterhin, daß es Gene für die Fazettenzahl gibt. Nehmen wir also an, dieses Gen katalysiere mit bestimmter Geschwindigkeit die Produktion der formativen Stoffe, die

bei Erreichung des Wirkungsquantums die Zellteilungen, auf denen die Fazettenzahl beruht, zu Ende kommen lassen. Dieser Punkt liegt nor-

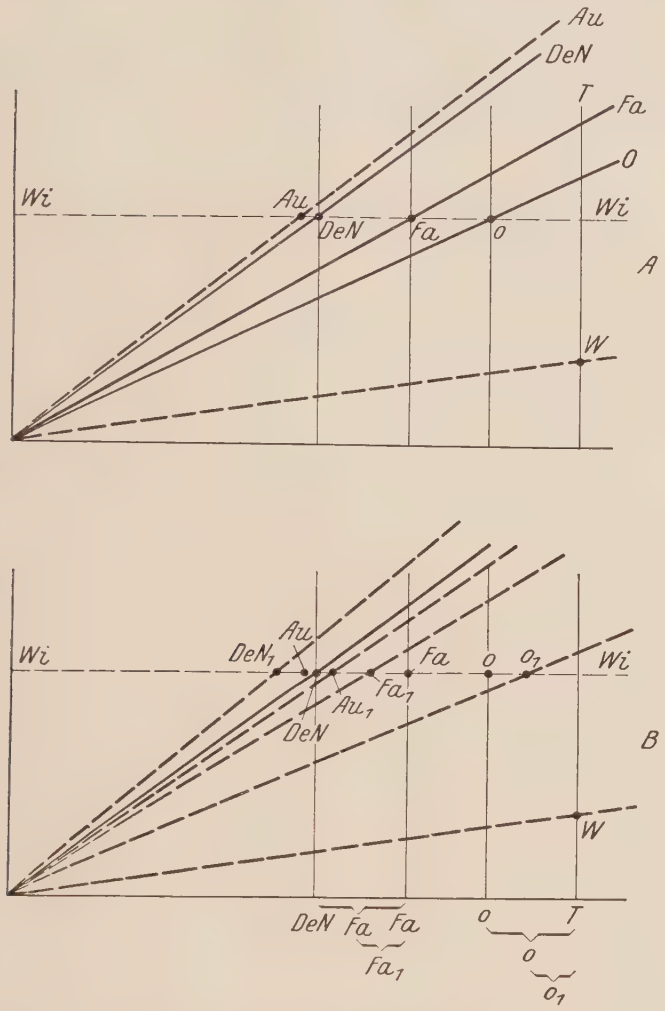


Abb. 14, A, B. Graphische Darstellung der Entwicklung von Augenmutationen.

malerweise zu einem bestimmten Zeitpunkt, dem die typische Fazettenzahl entspricht; wir haben also die Kurve *Fa*. Hat nun wieder die Kurve *Fa* eine andere Geschwindigkeit, z. B. so wie im Schema B mit dem

Determinationspunkt *Fa* 1, dann ist eine geringere Zeit zur Zellteilung zur Verfügung, eine geringere Fazettenzahl erscheint (Bandauge). Der gleiche Effekt würde aber auch erreicht, wenn der Punkt *Fa* seine Lage behielte und dafür der Punkt *Au* nach *Au* 2 rückte. Wir wissen ferner, daß es Gene für die Augenfarbe gibt und daß die verschieden gefärbten Pigmente verschiedene Oxydationsstufen eines Chromogens sind. Von den verschiedenen Möglichkeiten, wie Chromogen und Oxydase zusammen diese verschiedenen Oxydationsstufen bedingen können, wollen wir nur eine ins Auge fassen, nämlich daß ceteris paribus die Zeit, die dem Oxydationsvorgang zur Verfügung steht, die Oxydationsstufe, also Augenfarbe, bedingt. Die normale Pigmentierung wird also erreicht, wenn das betreffende Gen eine Reaktion katalysiert von solcher richtig abgestimmten Geschwindigkeit, daß das wirksame Minimum der die Oxydierung einleitenden Determinationsstoffe zu solcher Zeit eintritt, daß bis zum Entwicklungsende $t - t$ noch Zeit zur völligen Oxydierung bleibt. Die Kurve *O* gibt also diese Reaktion. Eine Verschiebung der Kurve nach O_1 (Abb. B), führt aber zu einer zu kurzen Oxydationszeit, also etwa gelbem statt rotem Pigment. Das gleiche würde aber auch erreicht durch Verschiebung der Linie $t - t$ nach links und viele ähnliche Vorgänge, die wir uns ausdenken können.

Wie schon gesagt, soll diese Ableitung nur den Typus der Erscheinung wiedergeben. Die Einzelheiten dürften schon in diesem Fall verwickelter sein. Nach Johannsen (1924) ist die Augenfarbe der Drosophila bedingt einmal durch die Pigmentfarbe, sodann die Pigmentquantität, die sich in den 3 Gruppen von Pigmentzellen der Ommatidien findet. Es werden drei Gruppen von Mutanten unterschieden: 1. die Formen vermilion, pink, wild mit vorwiegend weinrotem und relativ wenig gelbem Pigment; 2. sepia, purple und ruby mit vorwiegend gelbem Pigment in den äußeren und ebenso in den inneren Zellen. 3. eosin, tinged und white mit wenig gelbem resp. gar keinem Pigment. Die einzelnen Formen sind dann durch relative Quantität und Verteilung der Pigmente unterschieden. Unser Schema gilt daher nur für die Reihe kein Pigment—gelb—rot der Hauptgruppen; ein zweites ähnliches Schema für Pigmentquantität wäre zu supponieren und beide nochmals für die drei Pigmentzelltypen zu spezialisieren, um eine Vorstellung

zu bekommen, die allen Tatsachen gerecht würde. Der Typus der Darstellung würde dadurch nicht geändert.

Vielleicht ist es möglich, sich auf Grund dieser Darstellung eine annähernde Vorstellung in größeren Umrissen von dem Zusammenspiel der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten zu machen. Auch vermag man hier wieder abzulesen, in welcher Weise eine solche Theorie über die Faktorenlehre hinausgeht. Kann nach Kreuzung einer Mutation mit der Stammart ein Gen in heterozygotem Zustand erhalten werden, so ist es möglich, sein Vorhandensein nachzuweisen. In dieser Weise sind etwa Dutzende von Genen bei Drosophila aufgedeckt worden, die jedes die Augenfarbe beeinflussen. Die Faktorentheorie stellt also fest, daß die Augenfarbe auf dem Zusammenwirken einer großen Zahl von Genen beruht. Betrachten wir aber diese Tatsache nach Art der vorhergehenden Darstellung, so sehen wir, wie verkehrt es wäre, hier von Genen für Verursachung der Augenfärbung zu sprechen. In dem vorhergehenden Schema erwies sich z. B. als entscheidend für die Augenfarbe ein Gen, daß die Länge der gesamten Entwicklungszeit bedingt. Dies zeigt uns, daß das Endresultat auf dem richtigen Zusammenspiel aller möglichen Gene beruht, deren eigentliche Wirkung größtenteils gar nichts direkt mit dem fraglichen Organ, hier dem Augenpigment, zu tun hat. Jede Änderung im Abgestimmtsein einzelner oder vieler Glieder des Systems vermag aber das fragliche Organ zu beeinflussen, das vielleicht allein aus rein äußeren Gründen der Untersuchungsmethode die Verschiebung im System anzeigt. Damit bekommt auch die Erkenntnis, zu der auch schließlich die Faktorenlehre geführt hat, daß jedes Gen wohl den ganzen Organismus beeinflußt, einen entwicklungsphysiologischen Sinn. Ebenso bekommen die polymeren Faktoren mit ihrer sich addierenden Wirkung einen Sinn, sowie die Modifikationsfaktoren, die ihnen ja nahe verwandt sind, kurz die ganze Faktorentheorie bekommt einen physiologischen Inhalt.

Die Betrachtung der Theorie als Ganzes zeigt aber noch mehr. Ein so fein abgestimmtes System, vielleicht im Groben vergleichbar einem komplizierten Fabrikationsprozeß auf dem laufenden Band, muß einen hohen Grad von Stabilität haben, da Verschiebungen ohne vollständige Störung des ganzen Systems nur in einem kleinen Spielraum denkbar

sind. Die Erkenntnis der neueren Vererbungslehre, daß die Stabilität der Spezies eine größere ist als ihre Veränderlichkeit, wird so verständlich, wie auch die Tatsache, daß Vereinigung sehr verschiedener Systeme in einem Individuum unmöglich ist. Andererseits erklärt es auch die Anschauung, die sich immer mehr Bahn bricht[1]), daß es nicht die großen Mutationen sind, die artbildend sind — sie stören die feinabgestimmte Harmonie der Reaktionsabläufe —, sondern die kleinen, aber auf alle möglichen Teile sich erstreckenden Veränderungen, die als Ganzes ein neues Harmoniesystem schaffen.

[1]) Siehe Goldschmidt (1923).

II. Einzelausführung.

1. Die Quantität der Gene am Ausgangspunkt.

Das erste Glied in der dreigliedrigen Kette, die die Essenz unserer Theorie darstellt, war die typische Ausgangsquantität der Gene, die für die Geschlechtsgene definitiv erwiesen ist. Wir müssen nunmehr das Material betrachten, aus dem die Berechtigung der Übertragung auf alle anderen Gene hervorgeht, und beginnen mit dem ersten Fall, der in direkter Anlehnung an die Analyse der Geschlechtsfaktoren uns zur Übertragung der an den Geschlechtsgenen gefundenen Erkenntnisse auf andere Gene führte. Wenn wir das Wesen der Intersexualität in mendelistischer Sprache bezeichnen wollen, so könnten wir von einem Dominanzwechsel sprechen; denn zuerst dominieren die Gene des einen und von dem Drehpunkt ab, die des anderen Geschlechts. (Richtiger wäre allerdings die Bezeichnung Epistasewechsel, da es sich nicht um Allelomorphe handelt.) Schon früher führten wir aus, daß eine Möglichkeit, in das Wesen der Gene einzudringen, gegeben sein muß, wenn das Endresultat von einer Konkurrenz zweier Gene bestimmt ist und daß dafür außerhalb der Sphäre der Geschlechtsfaktoren die Erscheinung der Dominanz in erster Linie in Betracht kommt. Dies können wir nun noch mehr auf den Dominanzwechsel einengen, die Erscheinung, daß im Lauf des individuellen Lebens eines Bastards die Dominanz von einem Allelomorph auf das andere übergeht. Solche Fälle sind wahrscheinlich nicht selten, werden aber für gewöhnlich nicht beobachtet, weil nur die fertige Außeneigenschaft und nicht ihre Entwicklung studiert wird, oder studiert werden kann. Hier muß natürlich eine zur Analyse der Geschlechtsfaktoren parallele Analyse möglich sein, da die gleichen Voraussetzungen gegeben sind, nämlich Gene, ihre in der Zeit fortschreitende Wirkung und ein Schnittpunkt, der Dominanzwechsel. Die genaue Analyse eines solchen Falls durch Verfolgung der mendelnden Außeneigenschaften durch eine Entwicklungsserie hindurch ist in

unserer Analyse der Vererbung der Raupenzeichnung geographischer Rassen von Lymantria dispar gegeben. (Goldschmidt 1917, 1920, 1924.)

a) Dominanzwechsel und multipler Allelomorphismus.

In unserer Analyse der Geschlechtsfaktoren hatte es sich gezeigt, daß bei verschiedenen Rassen Geschlechtsgene verschiedener Quantität des Schwammspinners vorhanden sind. Wenn wir nur den Männlichkeitsfaktor M ins Auge fassen, so war er bei verschiedenen Rassen in den verschiedenen Quantitäten M, M_1, M_2, usw. vorhanden. Da er im X-Chromosom gelegen ist und von diesem im Männchen zwei vorhanden sind, so können im Einzelfall immer nur zwei solcher M-Gene maximal in einem Individuum vorhanden sein. Da experimentell erwiesen ist, daß je zwei solcher M eine einfache Mendelspaltung (nach Maßgabe des Verhaltens der X-Chromosomen) zeigen, daß also immer je zwei miteinander allelomorph sind, so stellen diese verschiedenen quantitativen Zustände des Gens M ein System multipler Allelomorphe nach der üblichen Terminologie dar[1]). Von dieser Erscheinung wissen wir nun als feststehende Tatsachen folgendes: 1. Multiple Allelomorphe sind, selbst in den größten Serien von mehr als zehn Gliedern, die untersucht sind, stets paarweise miteinander allelomorph, und daher können nur immer zwei in einem Bastard vereinigt werden; 2. In allen Fällen beeinflussen solche multipeln Allelomorphe den gleichen Außencharakter; 3. In der überwältigenden Mehrzahl der Fälle lassen sich die von einem System multipler Allelomorphen beeinflußten Außencharaktere in eine gradlinige Reihe zunehmender oder abnehmender Ausprägung des Außen-

[1]) In neueren Diskussionen des Problems des multiplen Allelomorphismus wird auch diese für das Verständnis der Erscheinung so wichtige Tatsache gewöhnlich übergangen. Wir haben übrigens hier, wo es sich um die Geschlechtsbestimmung nur als Ausgangspunkt für eine Vererbungstheorie handelt, von einer weiteren Besprechung von Tatsachen aus jenem Gebiet abgesehen. Es sei an dieser Stelle aber wenigstens darauf hingewiesen, daß noch in einem zweiten Fall, im Anschluß an eine zuerst von mir gegebene Interpretation, eine multipel-allelomorphe (quantitative) Serie von Geschlechtsgenen nachgewiesen ist, nämlich von Witschi für die Frösche (Zusammenfassend 1923.)

charakters einordnen[1]); 4. Die Glieder einer Serie multipler Allelomorphe zeigen da, wo es untersucht ist, die gleichen Faktorenaustauschwerte, liegen am gleichen locus des Chromosoms. Dazu kommt nun der für die multipel-allelomorphe Serie der Geschlechtsfaktoren erbrachte Nachweis, daß es hier quantitative Zustände des gleichen Gens, also verschiedene Quantitäten der als Gene bezeichneten Substanz sind. Daraus schließen wir, daß alle oder die meisten Systeme multipler Allelomorphe durch eine Serie verschiedener Quantitäten des gleichen Gens bedingt sind. Wenn sich dieser Schluß beweisen ließe, so wäre damit die Übertragung der Quantitätsidee auf die gewöhnlichen Gene gelungen. Denn man kann wohl jetzt sagen, daß ein jedes Gen multiple Allelomorphe wird bilden können. In den neuesten Zusammenstellungen für Drosophila (Morgan, Bridges, Sturtevant 1925), sind unter 61 aufgezählten Genen 38, die multiple Allelomorphe durch Mutation gebildet haben, deren größte Serie, das Gen white, 11 Glieder besitzt.

Wenn wir die Entwicklung der Gedankengänge für die Geschlechtsfaktoren im Auge behalten, so sehen wir, daß zwei Möglichkeiten vorhanden sein müssen, in analoger Weise eine parallele Schlußfolgerung für andere Gene abzuleiten. Die erste ist eine Parallele zu den Intersexualitätsexperimenten, wo die Quantität der Gene dadurch erschlossen wurde, daß die Wirkung der verschiedenen Genzustände und Genadditionen (X, $X+X$) Gleichungen ergeben, die eben nur bei einer quantitativen Relation der Glieder entstehen konnten. Der zweite Weg war der Fall der triploiden Intersexualität, wo durch Addition von Chromosomen tatsächlich sichtbar die Quantität der Gene verändert wurde. Der erste Weg war es, der uns zunächst in den erwähnten Versuchen zur Erweiterung der Quantitätsannahme auf die gewöhnlichen Gene führte.

α) **Multipler Allelomorphismus in entwicklungsphysiologischer Analyse.** Unter den Raupen der geographischen Rassen von Lymantria dispar

[1]) Das einzige Beispiel, in dem dies nicht zutrifft, sind die multipeln Allelomorphe von Paratettix, nach Nabours (1914, 1917). Hier besteht die Möglichkeit, daß es sich um gekoppelte Gene handelt, die gelegentlich crossing over zeigen. Auch wenn dies nicht der Fall wäre, ließe sich eine einfache entwicklungsphysiologische Erklärung aus den späteren Erörterungen über Zeichnungsmuster ableiten.

gibt es drei Haupttypen[1]). Der erste Typus, der in Südjapan zu Hause ist, zeigt eine reiche helle Zeichnung, die durch alle Stadien bis zur Verpuppung bestehen bleibt. Der zweite Typus, der in Europa zu Hause ist, zeigt fast nichts von der hellen Zeichnung, an deren Stelle sich dunkles Pigment findet. Der dritte Typus sieht in jüngeren Stadien, wie der erste Typus, hell aus und verdunkelt sich durch allmähliche Verdrängung der hellen Zeichnung durch dunkles Pigment im Laufe der Entwicklung, so daß die erwachsene Raupe wie Typus 2 aussieht. Dieser Typus ist in

Abb. 15a. Dunkle Rasse von Lymantria dispar.

Nord- und Mitteljapan zu Hause. In Abb. 15a—c sind diese Haupttypen abgebildet. Innerhalb eines jeden Typus gibt es ferner eine Reihe von Unterstufen, je nach dem Maß der Helligkeit (Ausdehnung der gelben Flecken) in jungen Stadien und dem Maß der Verdunkelung im Laufe der Entwicklung. Die Pigmentierungskurven für eine Reihe solcher Formen sind in Abb. 16 wiedergegeben. Die Abszisse gibt die Entwick-

[1]) Die folgenden Tatsachen wurden zuerst 1917 vorläufig mitgeteilt, 1920 ausführlicher veröffentlicht und im gleichen Sinne wie hier analysiert. 1924 wurde das bis dahin vorliegende Tatsachenmaterial ausführlich mitgeteilt. Die Untersuchungen, hauptsächlich vom Gesichtspunkt der Artbildung aus, gehen weiter.

lungszeit, gemessen an der Zahl der Häutungen, die Ordinate gibt eine Klasseneinteilung von den hellsten bis zu den dunkelsten Zeichnungstypen in 10 Klassen, von denen *I* die dunkelste, *X* die hellste ist. Im Bild fehlen noch weitere Stufen von noch helleren, dauernd hellen Formen und ebenso von noch dunkleren, dauernd dunklen Formen.

Eine genaue Untersuchung dieser Typen zeigt nun folgendes: auch

Abb. 15b. Intermediäre Rasse von Lymantria dispar.

die dunkelsten unter den dauernd dunklen Raupen zeigen auf sehr frühen Stadien, bevor die eigentlich statistische Erfassung beginnt, die gleiche helle Zeichnung wie die hellen Rassen. Andererseits können die dauernd hellen Rassen unter bestimmten äußeren Bedingungen auch allmählich sich etwas pigmentieren. Endlich können die erst hellen, dann dunkelen Rassen, je nach den äußeren Bedingungen (aber parallel in den verschiedenen Rassen) sich schneller oder langsamer verdunkeln. Der Verdunkelungsvorgang durch Einlagerung von Pigment in die helle Zeichnung ist also ein in der Zeit langsamer oder schneller fortschreitender Vorgang, der bei großer Geschwindigkeit schon die jüngsten

Entwicklungsstadien trifft, bei kleiner Geschwindigkeit unter bestimmten Bedingungen auch am Ende der Entwicklung noch nicht sichtbar wird.

Bei Kreuzung dieser Rassen zeigt es sich nun, daß in allen untersuchten Fällen das Zeichnungsmuster eine einfache Mendelspaltung zeigt, daß also ein System von multiplen Allelomorphen für den Zeichnungscharakter vorliegt. Der Faktor A_1 bedingt also ein extrem helles Zeichnungsmuster, das dauernd hell bleibt; sein Allelomorph A_{10} bedingt ein Zeichnungsmuster, das von Anfang an dunkel ist und so bleibt,

Abb. 15c. Helle Rasse von Lymantria dispar.

die Allelomorphe A_2, A_3 usw. bedingen die verschiedenen Typen von früherer oder späterer Verdunkelung. Wollen wir also die verschiedenen Typen, die von verschiedenen Gliedern des multipel-allelomorphen Systems bedingt sind, entwicklungsgeschichtlich beschreiben, so können wir sagen: die genetische Grundlage aller dieser Formen ist die maximal helle Zeichnung. Zu dieser kommt dann ein Pigmentierungsfaktor in verschiedenen multipel-allelomorphen Zuständen (A_1 usw.), der dafür sorgt, daß Pigment, das die Zeichnung verdrängt, mit einer bestimmten Geschwindigkeit gebildet wird (man kann die verschiedenen Rassen natürlich als verschiedene Stufen von Melanismus bezeichnen!). Wird das Pigment sehr langsam gebildet, so erscheint es selbst im letzten Häutungsstadium noch nicht, wir haben die dauernd helle Form. Äußere Bedingungen

können aber den Prozeß etwas beschleunigen (natürlich parallel in den verschiedenen Erbrassen), so daß doch eine leichte Verdunkelung schließlich eintritt, die beweist, daß es sich hier nicht um Fehlen des Pigmentierungsvorganges handelt, sondern um sehr geringe Geschwindigkeit. Wird das Pigment unter dem Einfluß eines der anderen multiplen Allelomorphe sehr schnell gebildet, so daß es schon in

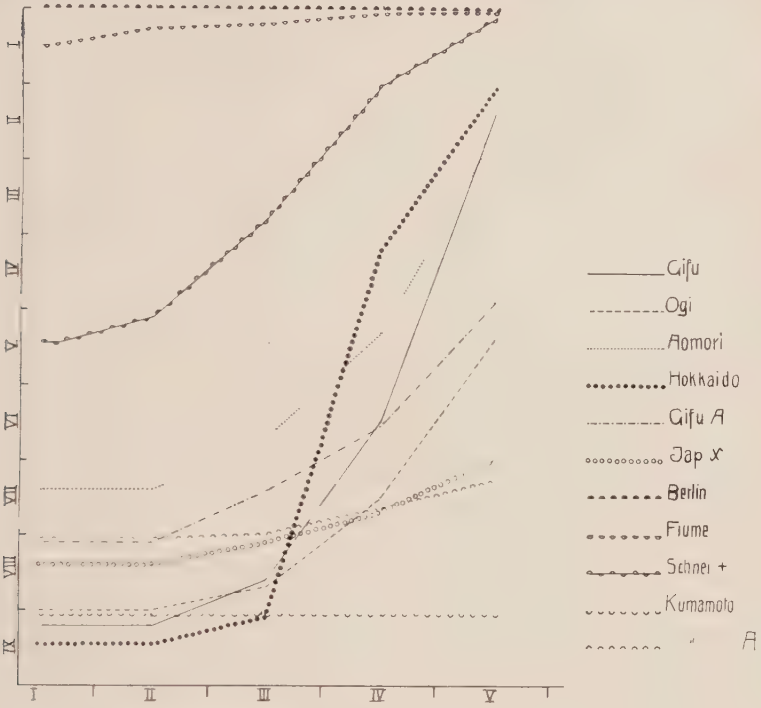


Abb. 16. Pigmentierungskurven verschiedener Rassen von Lymantria dispar.

jüngsten Stadien die vorher noch nachweisbare helle Zeichnung bedeckt, so haben wir die von Anfang an dunkeln Rassen. Wird das Pigment erst langsam und dann schneller, also mit einer mittleren Gesamtgeschwindigkeit, gebildet, dann erhalten wir die Rassen, die erst hell sind und allmählich dunkler werden. Es sind somit diese multipel-allelomorphen Faktoren Gene, die einen in der Entwicklung fortschreitenden Pigmentierungsvorgang von typisch verschiedener Geschwindigkeit bedingen. Wir können somit die Verhältnisse unter Anlehnung an die wirklich

beobachteten Pigmentierungskurven (s. Abb. 16) in einer schematischen Kurve so darstellen, wie es Abb. 17 zeigt, in der je eine helle, dunkle, und eine erst helle, dann dunkle Rasse berücksichtigt ist. Die sämtlichen denkbaren Allelomorphen des Systems mit den von ihnen bedingten Pigmentierungsreaktionen verschiedener Geschwindigkeit ergäben das graphische Schema der Abb. 18. Wir sehen ohne weiteres hier die Parallele zur Schar der Geschwindigkeitskurven der geschlechtsbestimmen-

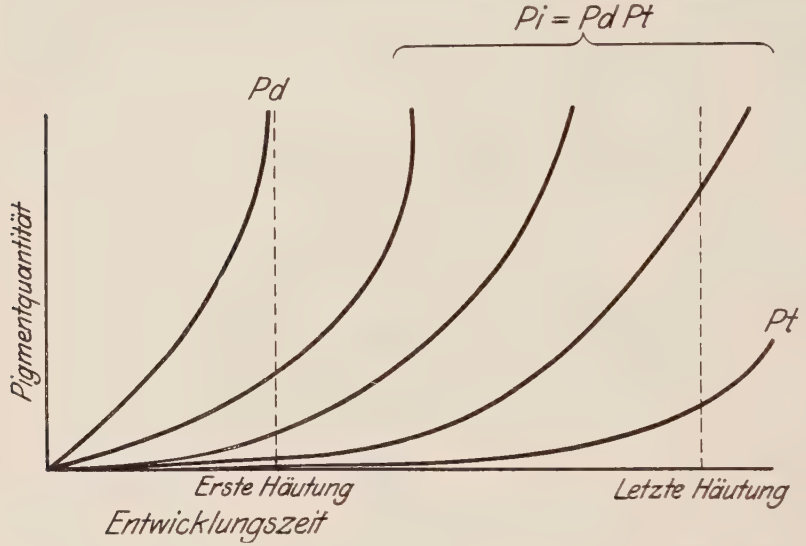


Abb. 17. Graphische Darstellung des Pigmentierungsvorganges der dispar-Raupen.

den Reaktion für die multiplen Allelomorphe des Geschlechtsfaktors M. Schon aus dieser Parallele können wir den Schluß ableiten, daß hier wie dort die multiplen Allelomorphen verschiedene Quantitäten des Gens sind, denen proportional die von ihnen katalysierte Reaktion, die Pigmentbildung, mit größerer oder geringerer Geschwindigkeit verläuft.

Dieser Schluß ergibt sich aber noch mit größerer Sicherheit aus den folgenden Tatsachen. Kreuzt man eine dunkle und helle Rasse, so sind die jungen Raupen in F_1 zunächst hell, also es liegt eine unvollständige Dominanz von hell vor. Im Laufe der Entwicklung werden aber die Individuen dunkel, in mendelscher Terminologie tritt also ein Dominanzwechsel ein, ein Begriff, von dem wir ja in diesem Abschnitt ausgingen. Von den zwei in der Heterozygote vereinigten Genen scheint also zuerst

das eine, dann das andere wirksam zu sein. In Wirklichkeit ist es aber anders. Konstruieren wir die Pigmentierungskurve für diese Bastarde, so stimmt sie genau mit der mittleren Kurve in Abb. 17 überein, die die erst hellen, dann dunkeln reinen Rassen bezeichnet. Das Verhalten des

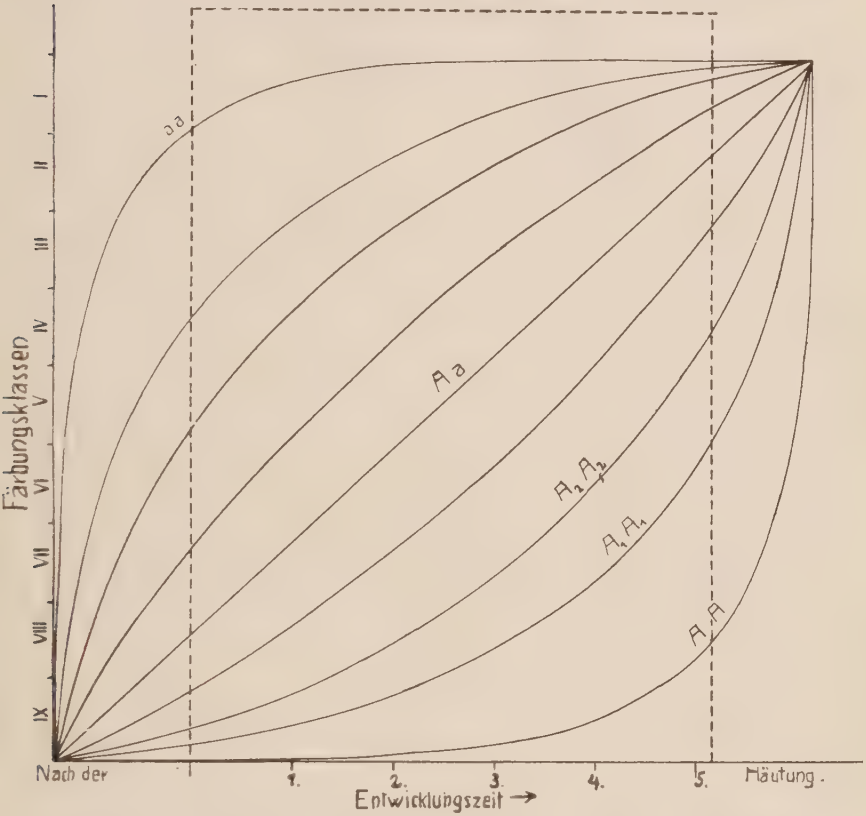


Abb. 18. Ideales Schema der Pigmentierungskurven verschiedener dispar-Rassen.

Bastards, der sogenannte Dominanzwechsel, erklärt sich also so, daß die Bastardkurve in der Mitte zwischen den Kurven der reinen Elternrassen steht. Was ergibt sich aber daraus für die in Betracht kommenden Gene? Das Genpaar A_1A_1 erzeugt die Kurve der starken Pigmentierung. Das Genpaar $A_{10}A_{10}$ die Kurve der langsamen Pigmentierung. Und das weitere Allelomorph A_5A_5 die Kurve der mittelschnellen Pigmentierung. Die Heterozygote zwischen A_1 und A_{10}, also die addierte

Wirkung von $A_1 + A_{10}$ erzeugt die gleiche Wirkung wie $A_5 A_5$. Der Schluß ist unabweislich, daß $A_1 A_5 A_{10}$ eine quantitative Reihe darstellen, verschiedene Quantitäten der gleichen Substanz des Gens darstellen. Und wiederum wären damit verschiedenen Quanten eines Gens Reaktionsabläufe von proportional verschiedener Geschwindigkeit zugeordnet.

Wir haben in diesem Beispiel nur die beiden extremen Zustände des Pigmentierungsgens und der durch es bedingten Pigmentierungsreaktion sowie einen mittleren Zustand betrachtet, dessen Kurve identisch ist mit der Heterozygote zwischen ersteren. Wenn wir diesem Bild nun noch alle die im Schema, Abb. 18, wiedergegebenen Kurven zufügen mit allen dazwischen liegenden Kurven der verschiedenen Heterozygoten zwischen je zwei von ihnen, dann sollte es theoretisch möglich sein, eine direkte Zahlenbeziehung zwischen den verschiedenen Quanten des Gens zu berechnen. In der Praxis ist das aber bei unserem Objekt nicht möglich, da wegen der hohen Modifizierbarkeit des Charakters dazu in Wirklichkeit kaum durchführbare Experimente unter konstanten Bedingungen zugrunde gelegt werden müßten und außerdem, weil es sich um Klassenvarianten handelt, deren Einteilung einen zu hohen persönlichen Fehler bedingt. Hier führen einen Schritt weiter die neuesten Untersuchungen von Sturtevant und Morgan (1923, 1925) über die bar-Mutationen von Drosophila, da hier wieder (analog den triploiden Intersexen) die Möglichkeit gegeben ist, nicht nur erschlossene Quantitätsdifferenzen, sondern tatsächlich beobachtete zu vergleichen.

Vorher sei aber noch auf die Arbeiten von Wright (1916–25) hingewiesen (wie ich dies schon früher 1920 tat; aus Wrights erwähnten Arbeiten geht hervor, daß ihm meine Untersuchungen unbekannt geblieben sind; ihre Berücksichtigung hätte wohl zu klarerer Fassung seiner Resultate geführt). Wright analysierte eine multipel-allelomorphe Serie von Meerschweinchenfarben. Hier können die gleichen multiplen Allelomorphe in ihrer Wirkung auf verschiedene Konstitutionen, nämlich Augenfarbe, gelbes Fell, schwarzes Fell studiert werden, deren Farbe sie gradatim verdünnen. Alle drei Reihen zeigen parallele Abstufungen, die aber in dem Maß der Wirkung gegeneinander verschoben sind (siehe die Kurven 1925). Wright erkannte frühzeitig, daß hier verschiedene Stufen eines Faktors vorliegen, die die Kraft einer Reaktion, der Tyrosin-

produktion, bedingt. In der letzten Arbeit diskutiert er nur die beiden Möglichkeiten, nämlich, daß es sich um verschiedene quantitative Stufen des Gens, oder um qualitative Variationen (er nennt sie polymorph) handle, glaubt sich aber nicht definitiv entscheiden zu sollen. Was nun besonders wichtig ist, er sucht sich über die Beziehung dieser Genvariationen zu der Modifikation des Außencharakters klar zu werden und kommt dabei zum Schluß, daß es sich (von den besonderen Annahmen zur Erklärung der verschiedenen Wirkung auf Gelb und Schwarz abgesehen) um irgendeinen Prozeß handle, der mit der Geschwindigkeit der Pigmentproduktion irgendwie zu tun hat. Hätte WRIGHT sich an unsre entwicklungsphysiologischen Ableitungen erinnert, so hätte er wohl seine Resultate in identischer Weise darstellen können, da er zweifellos schon 1916 sich auf der gleichen Spur befand, nämlich der Beziehung Genquantität—Reaktionsgeschwindigkeit.

β) **Multipler Allelomorphismus und Addition von Genen.** Eine der bekanntesten im *X*-Chromosom gelegenen Mutationen von Drosophila ist das Bandauge (bar). Das normale Auge besitzt beim Weibchen bei Zucht bei 25° (der Charakter ist stark modifizierbar, wir kommen darauf zurück) etwa 780 Fazetten, das Bandauge nur 68 Fazetten. Bandäugig ist ziemlich dominant über normal, richtiger gesagt, sind die Bastarde fast intermediär mit ca. 358 Fazetten. ZELENY erhielt nun eine weitere Mutation am gleichen locus mit noch geringerer Fazettenzahl, nämlich bei den gleichen Bedingungen 25, die er ultrabar nannte. Im heterozygoten Zustande ist nun ultrabar mehr dominant als bar, da die Heterozygote ultrabar-normal nur 45 Fazetten hat. MORGAN und STURTEVANT haben seitdem noch mindestens eine weitere Mutation am gleichen Ort gefunden mit homozygot 716 Fazetten, die sie infrabar nennen. Diese ganzen Formen aber bilden ein System multipler Allelomorphe. Nun haben STURTEVANT und MORGAN in einer Reihe glänzender Untersuchungen den Nachweis geführt, daß die Mutation ultrabar darauf beruht, daß ein Faktorenaustausch des einen Bar-Gens stattfand, ohne daß sein Partner auch ausgetauscht wurde. Sie nennen das ungleichen Faktorenaustausch. Wenn wir in der bei Drosophilaarbeiten eingeführten Weise die beiden homologen Chromosomen durch einen Bruchstrich kennzeichnen, den Faktor für normale Augen *B* nennen,

den Barfaktor B_2, den Infrabarfaktor B_1, dann haben die bisher angeführten Typen die Formel $\frac{B}{B}$ = normal, $\frac{B_1}{B_1}$ = infrabar, $\frac{B_2}{B_2}$ = bar und $\frac{B_2 B_2}{B_2 B_2}$ = ultrabar. Letzteres entstand durch folgenden einseitigen Faktorenaustausch zunächst heterozygot $\boxed{B_2}\,\boxed{B_2} = \boxed{}\,\boxed{\begin{matrix}B_2\\B_2\end{matrix}}$, wenn wir es in einem Chromosomenschema ausdrücken. Für unsere Betrachtungen ist diese Tatsache nun von außerordentlicher Bedeutung, denn hier ist nun in einer Serie multipler Allelomorphe zum erstenmal (außer bei den beiden Geschlechtsgenen im X-Chromosom) ein Glied positiv nachweisbar erkannt als auf doppelter Quantität eines anderen Glieds (2 B_2 und B_2) beruhend. Sodann wurde aber ein analoges Resultat auch mit der Mutation infrabar B_1 erhalten. Auch diese konnte ungleiches cross-over erfahren und dadurch zunächst heterozygot, dann homozygot, doppelinfrabar erhalten werden, das analog zu ultrabar eine Fazettenzahl von 38 besitzt, also ein zweiter sicher quantitativer Fall in der gleichen Serie mit korrespondierender Wirkung. Diese Erkenntnis ergab nun die Möglichkeit, eine ganze Serie verschiedener Formen aufzubauen und ihre Fazettenzahl festzustellen. Unter Benutzung obiger Formeln konnten also aufgebaut werden:

Nr.	Homozygot		Fazetten	Nr.	Heterozygot		Fazetten
	Formel	Bezeichnung			Formel	Bezeichnung	
1	$\frac{B}{B}$	normal	779,4	7	$\frac{B}{B_1}$	normal-infrabar	716,4
2	$\frac{B_1}{B_1}$	infrabar	320,4	8	$\frac{B}{B_2}$	normal-bar	358,4
3	$\frac{B_2}{B_2}$	bar	68,1	9	$\frac{B}{B_1 B_1}$	normal-doppelinfrabar	200,2
4	$\frac{B_1 B_1}{B_1 B_1}$	doppelinfrabar	38,2	10	$\frac{B}{B_1 B_2}$	normal-barinfrabar	50,5
5	$\frac{B_1 B_2}{B_1 B_2}$	barinfrabar	26,7	11	$\frac{B}{B_2 B_2}$	normal-ultrabar	45,4
6	$\frac{B_2 B_2}{B_2 B_2}$	doppelultrabar	24,1	12	$\frac{B_1}{B_2}$	infrabar-bar	73,5
				13	$\frac{B_1}{B_1 B_1}$	infrabar-doppelinfrabar	138 ±
				14	$\frac{B_1}{B_1 B_2}$	infrabar-barinfrabar	37,8
				15	$\frac{B_1}{B_2 B_2}$	infrabar-ultrabar	41,8

Fortsetzung der Tabelle von Seite 60.

Nr.	Homozygot Formel	Homozygot Bezeichnung	Fazetten	Nr.	Heterozygot Formel	Heterozygot Bezeichnung	Fazetten
				16	$\frac{B_2}{B_1 B_1}$	bar-doppelinfrabar	38,3
				17	$\frac{B_2}{B_1 B_2}$	bar-barinfrabar	37
				18	$\frac{B_2}{B_2 B_2}$	bar-ultrabar	36,4
				19	$\frac{B_1 B_1}{B_1 B_2}$	doppelinfrabar-barinfrabar	27,9
				20	$\frac{B_1 B_1}{B_2 B_2}$	doppelinfrabar-ultrabar	26,7
				21	$\frac{B_1 B_2}{B_2 B_2}$	barinfrabar-ultra-bar	24,1

Wir ordnen nun diese Tabelle so an, daß wir die Reihe der homozygoten Serie nach ihrer Wirkung voransetzen und parallel dazu die heterozygoten Kombinationen, auf jeden der homozygot möglichen Typen bezogen:

Homozygote Nr.	Homozygote Fazetten	Heterozyg. m. B Nr.	Heterozyg. m. B Fazetten	Heteroz. m. B_1 Nr.	Heteroz. m. B_1 Fazetten	Heteroz. m. B_2 Nr.	Heteroz. m. B_2 Fazetten
1	779,4	7	716,4	7	716,4	8	358,4
2	320,4	8	358,4	12	73,5	12	73,5
3	68,1	9	200,2	13	138 $\pm$	16	38,3
4	38,2	10	50,5	14	37,8	17	37
5	26,7	11	45,4	15	41,8	18	36,4
6	24,1						

Heteroz. m. $B_1 B_1$ Nr.	Heteroz. m. $B_1 B_1$ Fazetten	Heterozyg. m. $B_1 B_2$ Nr.	Heterozyg. m. $B_1 B_2$ Fazetten	Heteroz. m. $B_2 B_2$ Nr.	Heteroz. m. $B_2 B_2$ Fazetten
9	200,2	10	50,5	11	45,4
13	138 $\pm$	14	37,8	15	41,8
16	38,3	17	37	18	36,4
19	27,9	19	27,9	20	26,7
20	26,7	21	24,1	21	24,1

Die Tabelle in dieser Form macht einen außerordentlichen Eindruck. Mit alleiniger Ausnahme der dritten Kolumne, in der sich eine Nichtübereinstimmung findet, ist die Serie sämtlicher Kombinationen genau parallel der Serie der homozygoten Formen eine absteigende Zahlenreihe. Wir wissen nun positiv, daß die homozygote Form Nr. 4 vier Quantitäten des B_1-Gens besitzt, daß die homozygote Form 5 je zwei Quanti-

täten des B_1- und B_2-Gens besitzt, daß die homozygote Form Nr. 6 vier Quantitäten des B_2-Gens besitzt, entsprechend besitzen die Formen 1—3 je zwei Quantitäten der Gene B_1B_1, B_2. Die Wirkung der Reihe 1—6 ist die einer allmählich steigenden Wirkung in der Herabsetzung der Fazettenzahl. Von den Gliedern dieser Reihe ist aber sicher Nr. 4 ein quantitativer Zustand von B_1, Nr. 6 sicher ein quantitativer Zustand von B_2 und Nr. 5 sicher ein quantitativer Zustand von B_1 und B_2. Also muß auch der Unterschied von B_1 und B_2 ein quantitativer sein. Ist das der Fall, dann müssen die verschiedenen denkbaren Kombinationen von zwei, drei, vier Quanten von B_1 und B_2 in eine Reihe fallen, die genau der ersten Reihe parallel ist, und das trifft ja tatsächlich zu. Endlich aber gliedert sich das Gen B in seinen verschiedenen Kombinationen mit verschiedenen Quantitäten von B_1 und B_2 auch in richtiger Weise in die parallelen Reihen ein, folglich muß auch B in einem quantitativen Verhältnis zu B_1 und B_2 stehen. Wir haben, anders ausgedrückt, eine Reihe von Gleichungen vor uns, die eine Lösung nur erlauben, wenn die Glieder B, B_1, B_2 bestimmte, aber verschiedene Zahlenwerte haben. Es ist somit, wie ich übrigens aus den alten Angaben Zelenys über die Barmutationen bereits früher geschlossen hatte, hier ein exakter Beweis für die quantitative Natur dieser multiplen Allelomorphe erbracht.

Unglaublicherweise ziehen aber Morgan und Sturtevant diesen Schluß nicht. Sie können zwar nicht umhin zu bemerken, daß die „gegebene Interpretation des bar-Falls offensichtlich eine quantitative ist". Fügen aber hinzu, daß die Mutation von normal zu bar und infrabar wahrscheinlich qualitativer Natur sei. Soweit ich sehen kann, ist die einzige Begründung die, daß infrabar phänotypisch auch eine kleine Strukturverschiedenheit zeigt (siehe dazu unsere späteren Erörterungen über das Muster, auch Wright 1925). Ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß sie hier noch eine letzte Position, die sie selbst nicht mehr haltbar glauben, verteidigen, bevor sie gezwungen sind, meine von ihnen stets bekämpfte Quantitätstheorie anzunehmen, genau wie sie die 10 Jahre lang bekämpfte quantitative Theorie der Geschlechtsbestimmung annehmen mußten, als sie (resp. Bridges) bei Drosophila die triploide Intersexualität fanden.

Im Falle der Lymantria-Raupenzeichnung wurden die verschiedenen Genquantitäten aus den erwiesenenen verschiedenen Reaktionsgeschwindigkeiten des Pigmentierungsvorganges erschlossen, allerdings teilweise auch durch das Verhalten der Heterozygoten direkt erwiesen. Hier sind nun die Genquantitäten direkt durch den Nachweis der Addition erwiesen, und es fragt sich, ob ihre Wirkung, die sich in der Fazettenzahl äußert, auch in der Form von Reaktionsgeschwindigkeiten, proportional den verschiedenen Genquantitäten, betrachtet werden kann. Von diesem Gesichtspunkte aus wollen wir nun die Tatsachenresultate von Morgan-Sturtevant einer genaueren Analyse unterziehen. Wenn wir uns dabei an die Erörterungen über das Zusammenspiel der Gene am Schluß des ersten Teils halten, kommen wir zunächst zu folgendem Bild: von den verschiedenen Möglichkeiten, wie das Zusammenspiel der von den verschiedenen Quantitäten des *B*-Gens katalysierten Reaktionen mit anderen Reaktionsabläufen in der Entwicklung die verschiedene Fazettenzahl bedingen kann, ist die einfachste wohl die[1]): Die Zahl der Fazetten ist eine Funktion der Zahl der Zellteilungen der Bildungszellen für die Ommatidien. Diese Teilungen hören zu einem bestimmten Zeitpunkt auf, von dem ab die Differenzierung der Zellen in die Ommatidien beginnt; dieser Zeitpunkt ist also der endgültige Determinationspunkt der Ommatidien. Es ist klar, daß die frühere oder spätere Lage dieses Punktes (ceteris paribus) dann die Fazettenzahl bestimmt. Wir können somit den verschiedenen Quantitäten des Bar-Gens Reaktionen von verschiedener Geschwindigkeit zuordnen, die zu einem früheren oder späteren Eintritt des Determinationspunktes führen in der Kette: größere Quantität des *B*-Gens — schnellere Reaktion — früherer Differenzierungspunkt — weniger Fazetten. Von diesem Gesichtspunkt aus können wir dann die Daten Morgan-Sturtevants in Form des Schemas, Abb. 19, anordnen. Die Abszisse gibt die Entwicklungszeit, wobei natürlich der Abschnitt bis zum Beginn der Augenentwicklung relativ viel zu klein genommen ist. Die Ordinate gibt wieder die Quantität der von den fraglichen Reaktionen produzierten formativen Substanzen, die bei Erreichung

[1]) Wir weisen hier, wie bei allen ähnlichen Ableitungen, immer wieder darauf hin, daß wir eine Möglichkeit nur ausführen. Es gibt auch andere; das Entscheidende ist aber, daß sie vom gleichen Typus sind.

einer gewissen minimalen Wirkungsquantität — das Niveau der Linie M — das Ende der Teilungen der Retinulabildungszellen bedingen. Je früher der Schnittpunkt der Reaktionskurven mit der Linie M, um so geringer die Fazettenzahl. Diese Zahlen sind auf der Linie M aufgetragen, und die Schnittpunkte für die einzelnen Genquantitäten nach obiger Tabelle festgelegt, und durch Verbindung mit dem Nullpunkt die Kurven der Reaktionsgeschwindigkeiten erhalten. Von den Kombinationen mit ge-

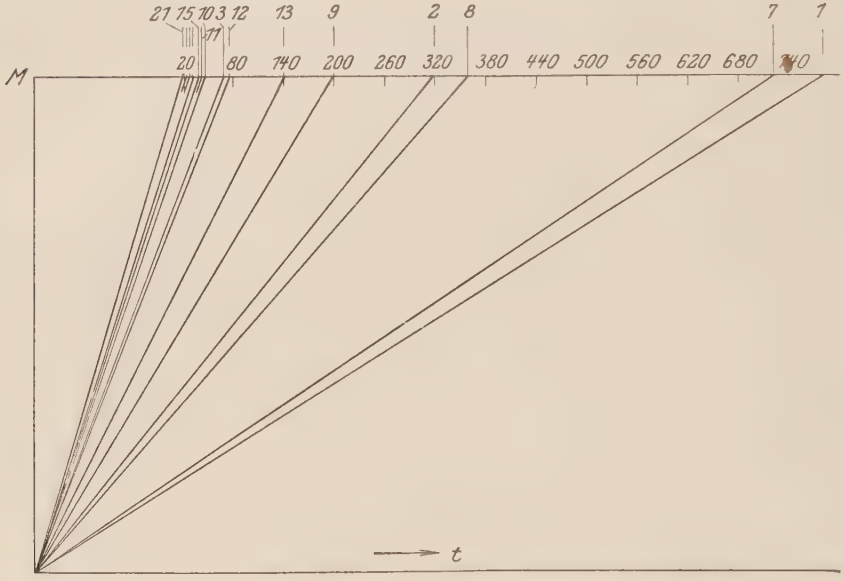


Abb. 19. Graphische Darstellung der Bandaugenserie von Drosophila.

ringer Fazettenzahl sind einige der Deutlichkeit wegen fortgelassen, da sie zu nahe beieinanderliegen.

Dieses Schema zeigt uns nun außer dem, was es uns bis jetzt demonstrieren sollte, noch etwas weiteres, was wieder einen Schritt weiterführt. Wir können daran die merkwürdigen Dominanzverhältnisse des Falls ablesen, die sich generell so ausdrücken lassen, daß je größer die absoluten Quantitäten der B-Gene, desto größer auch ihre Dominanz im heterozygoten Zustand, bezogen auf B = normal. Zeleny hatte schon auf die größere Dominanz von ultrabar gegenüber bar hingewiesen. Dieses Kurvenschema zeigt nun, daß das generell in der eben gegebenen For-

mulierung für die ganze B-Serie zutrifft. In dem Kurvenschema drückt sich natürlich das Maß der Dominanz durch die Proportion der zwei Strecken: Schnittpunkt des dominanten Gens bis zu dem der Heterozygote und von diesem bis zu dem des rezessiven Gens auf der Linie M aus. Berechnet man die Proportion dieser Strecken als Maß der Dominanz (also dividiert z. B. für die Berechnung der Dominanz von $B : B_1$ die Strecke $\frac{B}{B_1}\frac{B}{B} : \frac{B_1}{B}\frac{B}{B_1}$, so erhält man für die verschiedenen Heterozygoten mit B die Werte für das Maß der Dominanz:

$$\frac{B}{B_1} = 0{,}16, \quad \frac{B}{B_2} = 1{,}3, \quad \frac{B}{B_1 B_1} = 3{,}6, \quad \frac{B}{B_1 B_2} = 30{,}3, \quad \frac{B}{B_2 B_2} = 35,$$

also die ansteigende Dominanzreihe. Bezogen auf die höheren Quantitäten von B_1, also die Gene $B_1 B_2$ usw. ist die Gesetzmäßigkeit die umgekehrte. Hier fällt das Maß der Dominanz mit ansteigender Quantität des Partnergens in der Heterozygote. Also bei der Konstitution $\frac{B_1}{B_2}$ ist B_2 stärker dominant als bei der Konstitution $\frac{B_1}{B_2 B_2}$ der Faktor $B_2 B_2$. Dies zeigen die folgenden Zahlen, bei denen wieder, ebenso wie in der früheren Betrachtung der Sturtevantschen Tabelle, die Kombination $\frac{B_1}{B_1 B_1}$ aus dem Rahmen fällt.

$$\frac{B_1}{B_2} = 41, \quad \frac{B_1}{B_1 B_1} = 1{,}8\,(!), \quad \frac{B_1}{B_1 B_2} = 25{,}6, \quad \frac{B_1}{B_2 B_2} = 15{,}5,$$

$$\frac{B_2}{B_1 B_1} = 99, \quad \frac{B_2}{B_1 B_2} = 3{,}1, \quad \frac{B_2}{B_2 B_2} = 2{,}7,$$

$$\frac{B_1 B_1}{B_1 B_2} = 8{,}4, \quad \frac{B_1 B_1}{B_2 B_2} = 4{,}4.$$

Es ist klar, daß unter der Voraussetzung einer rein quantitativen Differenz der Gene und bei einer Darstellungsweise, wie sie die Kurve Abb. 19 gibt, die Heterozygoten genau intermediär sein müßten, so daß in der bisherigen Betrachtungsweise noch irgendein Glied fehlen muß. Ein Blick auf die Kurvenschar in Abb. 19 suggeriert bereits die Möglichkeit, nämlich, daß die Zusammendrängung der Kurven auf der linken Seite einigermaßen ausgeglichen würde, wenn die Zahlenreihe der Fazetten auf der Linie M ersetzt würde durch eine zugehörige Exponentenreihe. Diese mathematische Überlegung hat einen sehr konkreten Sinn. Die Zahl der Ommatidien ist natürlich bedingt durch die Zahl der Zellteilungen der gesamten Bildungszellen. Bei 10 Zellteilungsschritten von

2 primären Zellen entstünden also 1024 Fazetten. Die Zahl der Teilungsschritte wird durch die Exponenten von 2 angegeben. Wenn wir also für jede Fazettenzahl berechnen, wieviel Teilungsschritte zu ihrer Entstehung nötig waren (also z. B. $780 = 2^n$, $n = 9{,}6$), dann können wir das Endresultat, anstatt auf die fertige Fazettenzahl, auf die Zahl der Teilungsschritte beziehen, also auf die Reihe der Exponenten von 2^n. Wir berechnen also die Fazettenzahlen als Exponenten von 2 und konstruieren eine entsprechende Kurve wie Abb. 19. In dieser Kurve, Abb. 20, sind also auf der Linie *M* die Potenzen von 2, nämlich 2^4—2^{10}

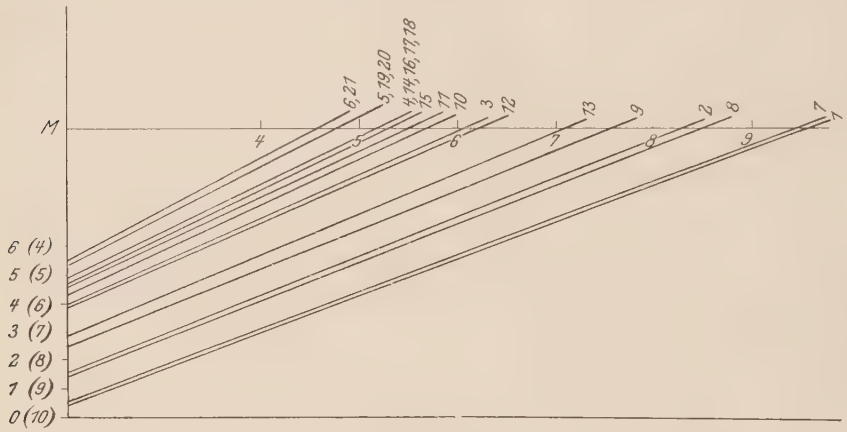


Abb. 20. Schema zur Analyse der Bandaugenserie von Drosophila.

abgetragen und die umgerechneten Werte der Fazettenzahlen, z. B. 9,6 für 780 Fazetten, geben die Schnittpunkte für die Reaktionskurven. Wir haben in dieser Kurve nun gleich einen weiteren Schritt unserer Ableitung dargestellt, indem wir die Kurven nicht, wie in Abb. 19, sämtlich beim Nullpunkt beginnen lassen, sondern auch die dem Endresultat resp. der Reaktionsgeschwindigkeit proportionale Quantität der Gene durch Distanz vom Nullpunkt auf der Ordinate ausdrücken. Da die größere Quantität die schnellere Reaktion bedingt, somit die geringere Zahl (bezogen auf *B* = normal) von Zellteilungen, so hat natürlich die Kurve für die niedrigste Zahl von Teilungen den höchsten Ausgangspunkt auf der Ordinate. Anders ausgedrückt, können wir die relative Quantität der Gene als umgekehrt proportional der Zahl der von ihnen

bestimmten Teilungsschritte darstellen. In der graphischen Darstellung bringen wir dies durch die umgekehrte Reihenfolge, also als Ergänzungen zu 10 zum Ausdruck. Also sechs Teilungsschritten auf der Abszisse (in Klammern auf der Ordinate) entspricht die Genquantität $10 - 6 = 4$, neun Teilungsschritten aber die Genquantität 1. Als Ausgangspunkte der Kurven auf der Ordinate bekommen wir somit die Punkte 10 minus der betreffenden Potenzzahl.

Es zeigt sich sofort bildmäßig, daß bei dieser Darstellung die Verteilung der Kurven viel gleichmäßiger wird. Es zeigt sich nun aber auch, daß wir nunmehr eine Methode in der Hand haben, die relativen Quantitäten der Gene direkt zu berechnen und nun — abgesehen von der gleichzeitig darin gegebenen, später zu besprechenden Lösung der Dominanzverhältnisse — die ganze Quantitätshypothese an den Tatsachen zu prüfen. Die eben gegebene Darstellung kann man auch so ausdrücken, daß wir als Maß für die Quantität des Gens den Zellteilungsexponenten benutzen, der dem betreffenden Augenfazettengen zugeordnet ist, und zwar, weil die Quantität umgekehrt proportional der Zahl der Zellteilungen ist, in der Form $10 - n$. Wir können somit in dieser Maßeinheit die Quantitäten der Gene normal, infrabar, bar aus den zugehörigen Fazettenzahlen berechnen, nämlich:

	Fazettenzahl	Teilungszahl n	Quantität homozygot $10-n$	Quantität des Einzelgens
BB normal	780	9,6	0,4	0,2
B_1B_1 infrabar . .	320	8,3	1,7	0,85
B_2B_2 bar	68	6,1	3,9	1,95

Wenn es sich nun um reine Quantitätsverhältnisse der Gene handelt, so müssen die sämtlichen homo- und heterozygoten Kombinationen dieser Gene, die untersucht sind, die erwarteten Quantitätsverhältnisse zeigen, also z. B. muß homozygot ultrabar von der Formel $\frac{B_2B_2}{B_2B_2}$ die Quantität $4 \times 1{,}95 = 7{,}8$ besitzen. Wenn wir nun in dieser Weise die Quantität der Gene für sämtliche Kombinationen berechnen, so wird natürlich niemand erwarten, daß die gefundenen Zahlen genau mit den erwarteten übereinstimmen, da es sich um einen außerordentlich modifizierbaren Charakter bekanntlich handelt, und da außerdem der Berechnung die

unwahrscheinliche Annahme zugrunde liegt, daß die Geschwindigkeit der Zellteilungen eine völlig gleichmäßige ist (siehe später bei Dominanz). Was erwartet werden muß, ist vielmehr, daß bei Anordnung der Genkombinationen in der Reihenfolge der aus den gefundenen Fazettenzahlen für B, B_1, B_2 berechneten Zellteilungszahlen (resp. ihren Reziproken, den Genquantitäten der sämtlichen Glieder der Reihe) die erwarteten Genquantitäten und die im Experiment gefundenen (nach obiger Berechnungsmethode) eine parallele Reihe bilden. In der folgenden Tabelle ist das geschehen, und man kann nicht umhin, die in Anbetracht der Fehlerquellen außerordentliche Übereinstimmung als höchst eindrucksvoll zu bezeichnen.

	Formel	Aus B, B_1, B_2 berechnete Quantität	Gefundene Quantität		Formel	Aus B, B_1, B_2 berechnete Quantität	Gefundene Quantität
1.	$\frac{B_2 B_2}{B_2 B_2}$	7,8	5,4	9.	$\frac{B_1 B_1}{B_1 B_1}$	3,4	4,8
2.	$\frac{B_2 B_1}{B_2 B_2}$	6,7	5,4	10.	$\frac{B B_1}{B_2}$	3	4,3
3.	$\frac{B_2 B_2}{B_2}$	5,85	4,8	11.	$\frac{B_1}{B_2}$	2,8	3,8
4.	$\frac{B_1 B_1}{B_2 B_2}$	5,6	5,2	12.	$\frac{B_1}{B_1 B_1}$	2,55	2,9
5.	$\frac{B_1}{B_2 B_2}$	4,75	4,8	13.	$\frac{B}{B_2}$	2,15	1,5
6.	$\frac{B_1 B_1}{B_1 B_2}$	4,5	5,2	14.	$\frac{B}{B_1 B_1}$	1,9	2,4
7.	$\frac{B}{B_2 B_2}$	4,1	4,5	15	$\frac{B}{B_1}$	1,05	0,5
8.	$\frac{B_1 B_1}{B_2}$	3,65	4,8				

Ich darf vielleicht noch bemerken, daß auf Grund der älteren Untersuchungen ich lange überzeugt war, daß die Bar-Serie dazu führen muß, exakte Beweise für die Annahme der Genquantitäten zu liefern, und daß ich durch einen Schüler den Versuch machen ließ, sie entwicklungsgeschichtlich (Determinationspunkt!) zu prüfen. Die betreffende Arbeit wurde leider aus gewissen Gründen nicht zu Ende geführt. Die STURTEVANT-MORGANschen Entdeckungen über das Wesen der ultrabar-Mutation haben nun in unerwarteter Weise zu diesem Beweise geführt, dem sich

die Entdecker der Tatsachen wohl auch nicht auf die Dauer werden entziehen können.

γ) **Dominanz.** Wir haben schon an verschiedenen Stellen Andeutungen dafür gefunden, daß das Phänomen der Dominanz etwas mit quantitativen Verhältnissen der Erbfaktoren und den davon abhängigen Reaktionsgeschwindigkeiten zu tun haben muß, resp. umgekehrt, daß wir aus den Tatsachen der Dominanz auch Schlüsse auf die Bedeutung der Genquantitäten ziehen können. Wir haben in früheren Veröffentlichungen das etwa so formuliert: dasjenige von zwei Allelomorphen, dem eine solche Reaktionsgeschwindigkeit zugeordnet ist, daß seine Wirkung sozusagen zuerst am Ziel ist, wenn eine alternative Entscheidung über einen Entwicklungsvorgang getroffen wird, gewinnt, ist dominant. Wir wollen nun versuchen, zu genaueren Formulierungen zu kommen.

Da müssen wir zunächst zwei verschiedene Möglichkeiten ins Auge fassen, nämlich 1: Zwei Allelomorphe stellen verschiedene Qualitäten von Genen dar. Die Mutation, die das dominante oder rezessive Allelomorph hervorgebracht hat, bestand in einer qualitativen Veränderung des Gens, also z. B. in der Entstehung einer Stereoisomere oder Hinzufügung einer Seitenkette ins Molekül. 2. Zwei Allelomorphe stellen verschiedene Quantitäten der gleichen Sustanz dar, die Mutation hat also die für das ursprüngliche Gen typische Quantität von n Molekülen in $n + a$ Moleküle verwandelt. Für den ersten Fall, die qualitativ verschiedenen Allelomorphe, ist es nun ohne weiteres klar, daß er nur ein Spezialfall der Epistase ist. Epistase ist ja das Dominieren eines Gens über ein anderes ihm nicht Allelomorphes. Wenn aber die Gene eines allelomorpehn Paares qualitativ verschieden sind, so ist der einzige Unterschied zwischen den beiden Fällen der Unterschied in der Lage im Chromosom, ein Unterschied, der zwar für den Verteilungsmechanismus der Gene wesentlich ist, aber gleichgültig für ihre physiologische Wirkung. Für den Fall der Epistase haben wir aber in der Analyse der Geschlechtsgene die entwicklungsphysiologische Erklärung gefunden. Sie muß sich also auch auf die Dominanz bei qualitativ verschiedenen Allelomorphen anwenden lassen.

Wir sollten uns allerdings hier schon über einen Punkt klar sein, nämlich, daß wir bei Anlegung eines kritischen Maßstabes hier nur

von einem hypothetischen Fall sprechen. Denn wenn auch viele Autoren annehmen, daß viele Mutationen in einer Qualitätsänderung des Gens bestehen und wenn auch vom Standpunkt der Entwicklungslehre eine solche Möglichkeit gefordert werden muß, wir bisher kein Kriterium besitzen, eine solche Qualitätsänderung zu beweisen, während wir für Quantitätsänderungen Kriterien haben[1]). Wir kommen darauf zurück. Wir können daher die Erklärungsmöglichkeiten nicht von tatsächlichen Fällen ableiten. Wenn es nun solche qualitativen Allelomorphe geben sollte, dann sind für sie zwei Möglichkeiten gegeben; entweder katalysieren sie Reaktionen von gleicher Geschwindigkeit oder solche von verschiedener Geschwindigkeit. Denn die Reaktionsgeschwindigkeit ist ja nicht nur von der Quantität, sondern auch von der Qualität abhängig[2]). Betrachten wir nun zuerst letzteren Fall, so können wir ihn analog den Intersexualitätsexperimenten einfach in einem Kurvenschema darstellen. Die beiden Allelomorphe *A* und *a* produzieren je eine Reaktion, die mit bestimmter Geschwindigkeit abläuft (die Kurven *A* und *a*). Das Produkt der Reaktion sind die formativen Stoffe für die Determinierung der betreffenden Außeneigenschaft, die in Aktion treten, wenn ein bestimmtes minimales Wirkungsquantum erreicht ist, also an den Schnittpunkten der Kurve mit der Horizontalen *M*. Nach der Theorie der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten muß diese Reaktion zeitlich richtig auf die von anderen Genen bestimmten Reaktionen abgestimmt sein; das heißt in unserem Fall, daß das wirksame Quantum zu dem Zeitpunkt erreicht sein muß, an dem in dem ganzen Reaktionssystem der Moment für die betreffende Wirkung (z. B. Pigmentbildung, Haarwachstum) gekommen ist. Dieser unabhängig determinierte Zeitpunkt sei für die Formen *AA* und *aa* verschieden und ist in dem Schema, Abb. 21, durch die entsprechend bezeichneten Vertikalen angegeben (Der Vereinfachung halber ist das minimale Wirkungsquantum für beide Fälle gleich angenommen.) Bei gleichbleibenden Kurven *A* und *a* sind dann die Dominanzverhältnisse durch die zeitliche Lage jenes unabhängig bestimmten Determinationspunktes im Bastard *Aa* bestimmt. Die entsprechend bezeichneten Vertikalen stellen mögliche Lagen für diese Determinierungspunkte im Bastard dar.

[1]) Siehe Goldschmidt (1923). [2]) Siehe oben an mehreren Stellen.

Für das Eingreifen der formativen Stoffe gibt es nun zwei Möglichkeiten: entweder ist die Situation die gleiche, wie wir sie früher für die Geschlechtsfaktoren ableiteten, d. h. es handelt sich um konkurrierende Reaktionen, von denen die schnellere gewinnt; die größere Quantität der formativen Stoffe (Hormone) kontrolliert die Entwicklung. In diesem Fall könnte es nur eine völlige Dominanz der schnelleren Reaktion geben. — Oder 2. könnte die Wirkung der formativen Stoffe nicht alternativ sein, sondern additiv. Das heißt, daß die Wirkung dem Verhältnis der anwesenden Quantität (über das Minimum hinaus) der beiderlei

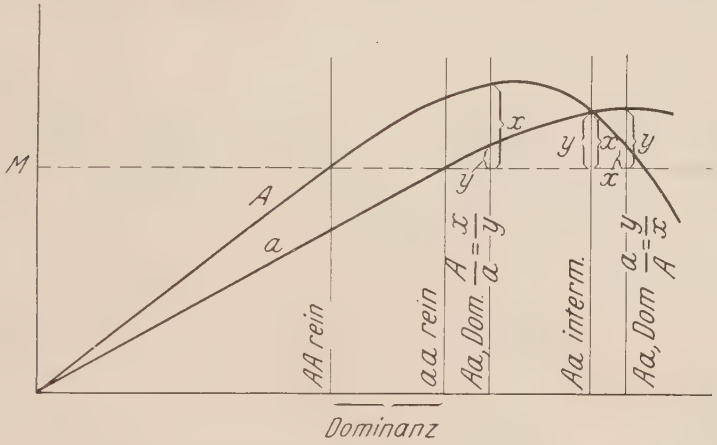


Abb. 21. Kurvenschema zur Erklärung der Dominanz.

Stoffe proportional ist. Also wenn zur Zeit des Determinationspunktes die von A resp. a produzierten formativen Stoffe in gleicher Quantität anwesend sind — das ist der Fall, wenn Determinationspunkt und Schnittpunkt der beiden Kurven zusammenfallen (Abb. 21) —, ist das Resultat ein intermediäres Verhalten. Wenn die Wirkung von A als X und die von a als Y bezeichnet wird, dann gibt die Proportion von $X:Y$ das Maß der Dominanz des einen oder anderen Gens für die verschiedenen Lagen des Determinationspunktes an, wie ohne weiteres aus dem Schema, Abb. 21, zu entnehmen ist. Wie gesagt, soll diese Ableitung nur zeigen, daß die Dominanzerscheinung auch bei qualitativ verschiedenen Allelomorphen auf Grund der Theorie der dosierten Reaktionsgeschwindigkeiten verstanden werden kann, obwohl tatsächlich bisher

keine Möglichkeit vorliegt, qualitative Mutationen eines Gens zu erkennen. Wichtiger und interessanter ist es daher, die Dominanzverhältnisse bei quantitativer Differenz der Allelomorphen zu betrachten, wozu ja bereits die Grundlagen in der obigen Analyse des bar-Falls gegeben sind. Nehmen wir an, daß die Quantität des Gens *A* 10 Moleküle betrüge und die seines Allelomorphs *a* 5 Moleküle der gleichen Substanz. Die reine Rasse *AA* beginnt also ihre Entwicklung mit 20 Molekülen der Gensubstanz, die Mutation *aa* mit 10 Molekülen und der Bastard

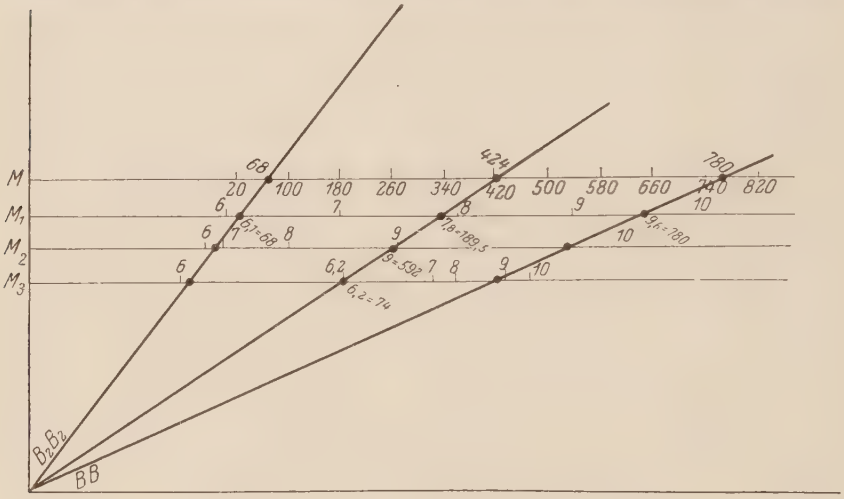


Abb. 22. Kurvenschema zur Erklärung der Dominanzverhältnisse der Bandaugenmutationen.

Aa mit 15 Molekülen. Wenn die Reaktionsgeschwindigkeiten der von den Genen katalysierten Reaktion, der Produktion der formativen Stoffe, den Ausgangsquantitäten direkt proportional ist, wovon hängt es dann ab, ob ein dominantes oder ± intermediäres Resultat zustande kommt?

Erinnern wir uns an die früheren Erörterungen. Dominanz ist ja ein Verhalten der Eigenschaften im fertig ausgebildeten Zustand. Wollen wir sie mit den Genen in Verbindung bringen, so müssen wir die Entwicklungsvorgänge, die dazwischenliegen, mit in die Betrachtung einbeziehen. Am einfachsten machen wir uns die Situation wieder an Hand eines Schemas klar, der Abb. 22, die analog Abb. 19 gezeichnet ist. Wir

haben also die Reaktion des Gens *a* für normale Augen in der Kurve *BB* wiedergegeben, die besagt, daß eine solche Reaktion mit solcher Geschwindigkeit verläuft, daß die wirksame Quantität ihres Produktes, die Höhe der Linie *M*, nach einem Zeitpunkt erreicht wird, der auf der Abszisse als 780 bezeichnet ist. Dieser Punkt ist der Determinationspunkt für die Differenzierung der Ommatidien, von dem ab also eine Vermehrung der Fazettenzahl nicht mehr stattfindet. Die Kurve B_2B_2 gibt die entsprechende Reaktion für die bar-Gene, die bei dem Punkt 68 die *M*-Linie schneidet. Die Heterozygote BB_2 muß dann die *M*-Linie genau zwischen 68 und 780, also bei 424 schneiden, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit genau proportional der Genquantität ist. Wenn wir also die Reaktionskurven als konstant nehmen für die drei Genquantitäten, dann hängt das Resultat, die Fazettenzahl, von der entwicklungsgeschichtlichen Beziehung der Fazettenzahl zur Entwicklungszeit ab. In der Einteilung der Entwicklungszeit auf der Linie *M* ist angenommen, daß jedem Schritt in der Zeit, ein gleich großer Schritt in der Vermehrung der Fazettenzahl entspricht. Die Einteilung der Abszisse kann ebensogut als Fazettenzahl wie als Zeiteinteilung gelesen werden. Allgemeiner ausgedrückt heißt das, daß der Entstehung der Fazettenzahl das gleiche numerische System zugrunde liegt, wie Zeiteinteilung, nämlich die einfache arithmetische Reihe. In diesem Fall muß, wie das Schema zeigt, die Heterozygote genau intermediär sein.

Wir führten nun schon früher aus, daß diesem System wenig entwicklungsgeschichtliche Wahrscheinlichkeit zukommt, daß vielmehr die Fazettenzahl bedingt werden mag durch die Anzahl der Zellteilungsschritte der Bildungszellen. Die Einteilung der Abszisse, resp. der Linie *M*, die dann die Zahl der vorhandenen für jeden Schnittpunkt angibt, ist dann die Einteilung in die Exponenten von 2 (nämlich $2^1 - 2^{10}$). Die Fazettenzahl an jedem Punkt ist dann gleich 2^n. Um nicht eine neue Abbildung benutzen zu müssen, ist diese Einteilung bei gleicher Kurvenanordnung auf der Linie M_1 wiedergegeben. Der Schnittpunkt der *Bb*-Kurve mit M_1 liegt bei dem Punkt 7,85, was einer Fazettenzahl von 189,5 entspricht, d. h. der Außencharakter zeigt starke Dominanz von B_2, obwohl die Reaktionsgeschwindigkeit der Heterozygote genau intermediär ist. Der Unterschied dieses Falls vom vorhergehenden ist aber

der, daß jetzt der Bildung der Fazetten ein anderes numerisches System zugrunde lag als dem zeitlichen Fortschritt, an dem die Reaktionsgeschwindigkeit gemessen war, nämlich ein exponentielles gegenüber einem einfach arithmetischen. Auf der Abszisse M_2 ist nun eine dritte Möglichkeit illustriert. Im vorhergehenden Fall lag ein verschiedenes numerisches System dem Maß des Außencharakters (Fazettenzahl) und seiner Entwicklung in der Zeit zugrunde. Diese Entwicklung, d. h. die Zellteilungen fanden aber in gleichmäßig fortschreitender Geschwindigkeit statt. In M_3 ist nun angenommen, daß die Zellteilungsschritte 6—10 nicht in gleichen Zeitabschnitten erfolgen, sondern mit abnehmender Geschwindigkeit nach den Potenzzahlen von 2. In diesem Fall liegt der Schnittpunkt etwa bei 9, was 592 Fazetten entspricht, also ziemlicher Dominanz von B. Auf M_3 ist endlich noch eine weitere Möglichkeit dargestellt, nämlich, daß die Zellteilungen nicht nach einem bestimmten Zahlensystem fortschreiten, sondern unregelmäßig, so daß der Schnittpunkt bei 6.2 liegt = 74 Fazetten, also völlige Dominanz von B_2. In den letzten beiden Fällen waren also nicht nur die Zahlensysteme verschieden, die der Messung und der Entstehung des Außencharakters zugrunde lagen, sondern außerdem hatte der Fortschritt des betreffenden Entwicklungsvorganges in der Zeit ein anderes numerisches System als die Zeit, nämlich ein geometrisches. Diese Erörterungen zeigen also ganz generell, daß bei reinen Quantitätsdifferenzen der Gene und genau proportionalen Reaktionsgeschwindigkeiten Fehlen, Vorhandensein und Maß der Dominanz eine Funktion der numerischen Systeme sind, die an der Entwicklung des Außencharakters beteiligt sind. Es braucht wohl nicht noch besonders zugefügt zu werden, daß für den Fall, daß die Reaktionsgeschwindigkeiten nicht direkt proportional den Quantitäten der Gene sind, sondern etwa ihren Quadraten, Logarithmen oder dgl., daß dann noch eine weitere Variable in die genannte Funktion kommt. Wir glauben, daß in der Tat die quantitative Theorie der Gene so die Lösung des Dominanzproblems gebracht hat.

Wir wollen nun die gewonnene Erkenntnis auf das aktuelle Beispiel des Falles der Barmutationen anwenden, um die oben begonnene Betrachtung der Dominanzverhältnisse des Falles zu Ende zu führen. Wir wiesen bereits oben auf die teils zunehmende, teils abnehmende Domi-

nanz mit Zunahme der Genquantität der Bastardeltern hin und berechneten ein Maß der Dominanz aus der Proportion der auf der Linie M abgeschnittenen Strecken. Ein besseres Maß erhalten wir vielleicht folgendermaßen: Wenn $AA - BB$ die beiden Eltern verschiedener Genquantität sind, so sollte AB eine genau intermediäre Fazettenzahl haben, wenn, wie oben ausgeführt, die entwicklungsgeschichtlichen Teilprozesse dem gleichen Zahlensystem folgen. Die gefundene Abweichung von dieser Erwartung, in Prozenten der halben Differenz von $AA - BB$ ausgedrückt, gibt dann ein Maß der Dominanz, das das Vorzeichen + hat, wenn die größere Zahl dominiert, das Vorzeichen —, wenn die kleinere Zahl dominiert. Also z. B.

		66 (D)		
B_2B_2	BB_2	M		BB
68 Faz.	358	424		780
356 (I)			356	

Die gefundene Zahl von 358 Fazetten für die Heterozygote BB_2 liegt um 66 nach links vom Mittel 424 zwischen $B_2B_2 - BB$. Die halbe Differenz von $BB - B_2B_2$ ist 356, also ist der Wert der Dominanz minus 66 oder in Prozenten von 356 gleich — 6600:356 = — 19%. (In vorstehender Darstellung die Strecke D ausgedrückt in Prozenten von I.) In dieser Weise können wir das Maß der Dominanz, bezogen auf den Phänotypus, also die Fazettenzahl, berechnen, oder auch bezogen auf die Teilungsschritte, die zur betr. Fazettenzahl führen. In der folgenden Tabelle sind diese Zahlen für sämtliche heterozygoten Kombinationen berechnet, die in der Reihenfolge ihrer Fazettenzahl angeordnet sind, also bezogen auf die Schnittpunkte mit der Linie M der Kurve von rechts nach links.

Vergleichen wir nun in dieser Tabelle die Kolumne der Teilungsschritte mit den zugehörigen Dominanzzahlen und halten diese neben die Abb. 22 und vergleichen hier besonders die Abszissen M_2 und M_3, so ergibt sich, daß diese Dominanzzahlen entstehen können, wenn ceteris paribus der Zellteilungsrhythmus etwa von der 4. bis 6. Teilung sehr langsam ist und dann schnell wird, was ja auch den entwicklungsgeschichtlichen Erwartungen entspricht (die letzten Teilungsschritte bedeuten die Organdifferenzierung während einer kurzen Entwicklungsperiode).

Kombination	Maß der Dominanz: Phänotypus %	Maß der Dominanz: 2^n Teilungsschr. %	n	Kombination	Maß der Dominanz: Phänotypus %	Maß der Dominanz: 2^n Teilungsschr. %	n
$\frac{B}{B_1}$	+ 72	+ 91	9,5	$\frac{B_2}{B_1 B_1}$	— 98	— 99	5,2
$\frac{B}{B_2}$	— 19	+ 37	8,5	$\frac{B_1}{B_1 B_2}$	— 92	— 78	5,2
$\frac{B}{B_1 B_1}$	— 56	+ 5,2	7,6	$\frac{B_2}{B_1 B_2}$	— 52	— 43	5,2
$\frac{B_1}{B_1 B_1}$	— 22	+ 19	7,1	$\frac{B_2}{B_2 B_2}$	— 45	— 25	5,2
$\frac{B_1}{B_2}$	— 95	— 91	6,2	$\frac{B_1 B_1}{B_1 B_2}$	— 82	— 99	4,8
$\frac{B}{B_1 B_2}$	— 95	— 70	5,7	$\frac{B_1 B_1}{B_2 B_2}$	— 61	— 33	4,8
$\frac{B}{B_2 B_2}$	— 95	— 64	5,5	$\frac{B_1 B_2}{B_2 B_2}$	— 100	— 100	4,6
$\frac{B_1}{B_2 B_2}$	— 90	— 70	5,2				

Ich möchte natürlich nicht behaupten, daß genau dies die richtige Erklärung für den speziellen Fall ist, die viel verwickelter sein mag, sondern nur, daß ein derartiges System, wie wir es entwickelten, die Dominanz bei rein quantitativen Gendifferenzen auch in einem so verwickelten Fall einfach entwicklungsphysiologisch zu erklären vermag.

b) Der wirkliche Ausfall von Genen.

Die Vererbungslehre hat uns mit einer ganzen Reihe weiterer Fälle bekannt gemacht, in denen tatsächlich verschiedene Quantitäten eines Gens verglichen werden können, womit eine Möglichkeit gegeben ist, unsere Gedankengänge einer weiteren Prüfung zu unterziehen. Von diesen sind wohl die interessantesten, die sich auch in der Analyse direkt dem Bisherigen anschließen, die bei Drosophila untersuchten deficiency-Fälle, d. h. das Ausfallen eines Stücks oder eines ganzen Chromosoms, Tatsachen, die nicht nur klar aus der genetischen Analyse hervorgehen, sondern auch cytologisch erwiesen sind[1]). In diesen Fällen ist nun ein

[1]) Zusammenfassung bei Morgan, Bridges, Sturtevant (1925), ferner Mohr (1923a, b).

sehr merkwürdiges Phänomen beobachtet worden — übereinstimmend von mehreren Beobachtern —, nämlich, daß Charaktere, deren Gene in dem Chromosom oder Chromosomenabschnitt liegen, dessen Partner fehlt, anders aussehen als in der Heterozygote, und zwar, daß sie „übertrieben" erscheinen. Gelegentlich erscheinen auch Charaktere, die von Genen eines anderen Chromosoms bedingt sind, übertrieben. Das heißt also, daß solche Außeneigenschaften nicht nur im Vergleich mit der Heterozygote, sondern auch im Vergleich mit den rein Rezessiven stärker von dem Charakter der Stammform abweichen, also z. B. zeigt *a o* mehr von dem *a*-Charakter als *a a*. BRIDGES (1922), der dies Phänomen zu erklären versuchte, ahnte zweifellos, daß er nur eine quantitative Erklärung in unserem Sinne finden könne, denn die rein faktorielle Erklärung, die er gab, ist wirklich nichts anderes als ein Verlegenheitsversuch, die Quantitätstheorie zu umgehen. Er sagt: Jeder Außenfaktor wird in seiner Ausprägung von einer Reihe von Modifikationsfaktoren bestimmt, die ihn nach einer Plus- oder Minusrichtung ziehen. Und diese über die Chromosomen verteilten Plus- und Minusmodifikatoren sind normalerweise richtig gegeneinander ausbalanciert (dies Wort drückt natürlich schon etwas Quantitatives aus). Wenn nun ein Chromosom ausfällt, so wird diese Balance im Vergleich zum normalen *2 n*-Zustand gestört, und mehr Modifikatoren der einen Serie wirken. BRIDGES kommt also implizite nicht um die Störung eines quantitativen Verhältnisses herum; da es aber doch völlig klar ist, daß die einfachste Änderung der Quantitäten das Fehlen des Partnergens mit seiner gesamten Quantität ist, so ist kaum verständlich, wozu die Modifikatoren nötig sind; es sei denn, um die reine unverfälschte Lehre der Faktorentheorie vor dem Fortschritt der quantitativen Auffassung zu bewahren. Es ist noch unverständlicher angesichts der Tatsachen, die dann gefunden wurden, wenn die deficiency einen Punkt des Chromosoms betraf, an dem eine multipel-allelomorphe Serie liegt, z. B. die für Augenfarbe. Diese wichtigen Befunde von MOHR sind die folgenden: An dem „locus white" findet sich die bekannte multipel-allelomorphe Augenfarbenserie von 11 Gliedern mit allen Übergängen von Rot zu Weiß. Das niedrigste Glied dieser Serie white wirkt in heterozygotem Zustand mit einem der anderen Glieder auf das Resultat verdünnend. Wenn nun diese multipel-allelomorphen Glieder in einem deficiency-Fall vorkom-

men (also Wo, W_1o, W_2o statt Ww, W_1w usw.), dann sind die resultierenden Augenfarben stärker verdünnt als bei heterozygot mit Weiß. Schon dies zeigt, daß das Fehlen des Partnergens wie ein weiteres hypothetisches Glied der multipel-allelomorphen Serie wirkt. Bei Fortführung dieser Serie verstärkt die deficiency auch die verdünnende Wirkung im phänotypischen Resultat.

Es scheint mir nun keinem Zweifel zu unterliegen, daß diese Tatsachen eine einfache Konsequenz der quantitativen Natur der Genwirkung sind, die schon aus den früheren Erörterungen erschlossen wer-

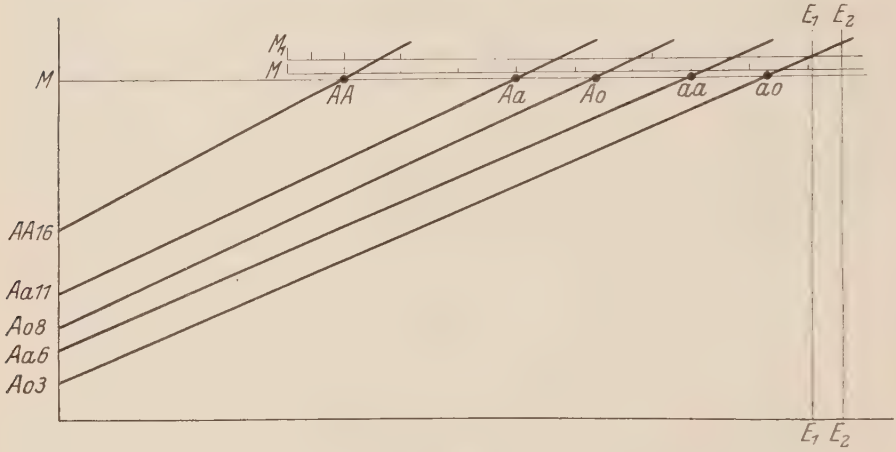


Abb. 23. Schema zur Erklärung des Übertreibungsphänomens.

den kann. Am schnellsten machen wir uns das wieder an einem Schema, analog den früheren, klar (Abb. 23). Wir nehmen ein Allelomorphenpaar AA und aa an, von denen jedes im konkreten Fall dominant oder rezessiv sein kann: wir sahen ja vorher, daß die Dominanz nicht eine Eigenschaft des Gens ist, sondern die Folge der zeitlichen Beziehungen verschiedener numerischer Systeme der beteiligten Entwicklungsvorgänge. Die beiden Gene sind dadurch unterschieden, daß sie verschiedene Quantitäten der gleichen Substanz darstellen, und zwar soll das einzelne Gen A die Quantität 8, das einzelne Gen a die Quantität 3 besitzen. AA ist also 16 und aa 6. Wir benutzen die früher erklärte Darstellungsweise, bei der die Quantitäten der Gene als Entfernungen vom Nullpunkt auf der Ordinate aufgetragen sind und geben wieder die

von den Genen proportional ihrer Quantität katalysierten Reaktionen als Kurven an, deren Schnittpunkt mit M die Determinationspunkte sind, deren zeitliche Lage als Maß der Reaktionsgeschwindigkeit dient. Die Heterozygote Aa hat nun die Genausgangsquantität 11, und ihre Reaktionskurve schneidet dann die Linie M in der Mitte zwischen den Schnittpunkten für AA und aa. (Ob das intermediären Phänotypus bedeutet oder mehr oder weniger Dominanz von A oder a, hängt nach den früheren Ausführungen von dem numerischen System der Linie M ab. Wir haben in M und M_1 zwei solche Systeme angedeutet, die natürlich verschiedene Dominanzverhältnisse bedingen.) Ein allein anwesender Faktor a, also deficiency, geschrieben ao, hat nur die Quantität 3, seine Kurve schneidet die Linie M im Punkte ao; entsprechend hat ein einzelner Faktor A die Quantität 8, und seine Kurve ergibt den Schnittpunkt Ao.

Was bedeutet dies Schema nun im konkreten Fall? Nehmen wir an, es handele sich um eine Augenfarbe, deren Intensität eine Funktion der Zeit sei, die für die Oxydation des Chromogens zur Verfügung steht[1]). Die Determinationspunkte für diesen Vorgang, also die Schnittpunkte auf der Linie M, können dann zweierlei Bedeutung haben. Entweder sind sie die Punkte, an denen die Oxydation beginnt. Dann ist die Intensität der Farbe proportional der bis zum Ende der Entwicklung (die Linie $E - E$) verbleibenden Zeit, also proportional der Strecke Schnittpunkt bis E. Oder aber die Schnittpunkte bedeuten das Ende des Pigmentierungsvorgangs bei gleichzeitig unabhängig determiniertem Anfang in allen Fällen. Dann ist die Farbintensität umgekehrt proportional der Strecke Schnittpunkt bis E. Nehmen wir zunächst den ersten Fall. Dann sind AA dunkle Augen und aa helle Augen. Aa ist bei dem Bezugssystem M intermediär; bei dem Bezugssystem M_1 ist a stark dominant; ao aber, die Heterozygote von a mit deficiency, ist noch heller als aa, und Ao, die Heterozygote von A mit deficiency, ist noch heller als die Heterozygote Aa. Nehmen wir nun den umgekehrten Fall, daß die Schnittpunkte die Endpunkte des Oxydierungsprozesses sind. Dann sind AA die hellen und aa die dunklen Augen. Aa ist intermediär beim Bezugssystem M, aber A mehr dominant beim Bezugssystem

[1]) Siehe oben S. 45 die Resultate Johannsens.

M_1. (Es braucht wohl nicht nochmals hervorgehoben zu werden, daß wir noch weitere numerische Systeme für M, nämlich M_2 usw. annehmen können, z. B. von links nach rechts schneller werdende Einteilung, wobei die Dominanzverhältnisse umgedreht sind.) ao ist nun wiederum dunkler als aa und Ao dunkler als Aa. Wir haben also in beiden Fällen die typische „Exaggeration" in einer allgemeinen Form, die sich auf die verschiedenen weiteren Fälle ohne weiteres anwenden läßt.

Eine der interessantesten Tatsachen des exaggeration-Phänomens ist es nun, daß die deficiency für den locus white in gleicher Weise auch eine Übertreibung in bezug auf solche Augenfarben bedingt, deren Gen in einem anderen Chromosom liegt. Zum Verständnis dessen muß nochmals hervorgehoben werden, daß auch ohne deficiency das normale White-Gen auf gleichzeitig anwesende andere Augenfarbengene verdünnenden Einfluß ausübt. Im Fall einer deficiency im locus white wird auch diese Wirkung verstärkt, gerade als ob ein Ultraweiß anwesend wäre. Um das zu verstehen, müssen wir uns daran erinnern, was solche verschiedenen Augenfarbengene in verschiedenen Chromosomen entwicklungsphysiologisch bedeuten können. Zur Entstehung einer Augenfarbe müssen natürlich eine große Reihe von Entwicklungsvorgängen zusammenarbeiten: es müssen überhaupt Augen gebildet werden, es muß Chromogen und Oxydase gebildet werden, und diese und zahlreiche andere Vorgänge müssen zeitlich richtig ineinandergreifen[1]). Wenn nun eines der Gene für dieses System von Vorgängen mutiert, z. B. eines, das mit der Gesamtgeschwindigkeit der Entwicklung zu tun hat, so mag sich das in phänotypisch veränderter Augenfarbe auch ausdrücken. Ist dies das hervorstechendste Merkmal, so nennt man das Gen ein Augenfarbengen. Wenn nun in dem gleichen System von Vorgängen ein in einem anderen Chromosom gelegenes Gen mutiert, so mag auch dieses die Augenfarbe beeinflussen und gilt als Augenfarbengen. Sind aber beide Veränderungen gleichzeitig da, so mögen sie sich verstärken oder sonst beeinflussen, wenn die dazu nötigen zeitlichen Verhältnisse verwirklicht sind. Nach diesem Prinzip muß die verdünnende Wirkung der Mutante Weiß auf Mutanten in anderen Chromosomen zustande kommen. Da wir nun gerade sahen, daß eine deficiency nichts

[1]) Siehe die tatsächlichen Pigmentverhältnisse bei Johannsen l. c

anderes ist als eine quantitative Änderung der Gensituation durch völligen Wegfall eines Gens im Allelomorphenpaar, also eine quantitative Ultramutation, so muß, falls das ursprüngliche Gen auf die Wirkung eines anderen vom gleichen System verdünnend wirkt und die Ultramutation eine Übertreibungswirkung hat, auch die Wirkung jenes anderen Gens durch die Ultramutation übertreibend beeinflußt werden. Wir können übrigens diese Folgerung auch von Schema Abb. 23 ablesen, wenn wir uns etwa ein anderes Gen C vorstellen, das die Lage des Punktes E bedingt. Eine Quantitätsmutation, die E nach E_1 verschiebt, gibt ceteris paribus eine andere Augenfarbe (andere Oxydationszeit). Wenn etwa in Gegenwart von AA der Punkt E nach E_1 geschoben wird, verkürzt sich die Oxydationszeit und eine hellere Augenmutation erscheint. Ist nun statt AA aa anwesend, so wird sie noch heller (die Weißwirkung!) und mit Ao noch heller (die Ultraweißwirkung!). So erweist sich denn in der Tat das merkwürdige Phänomen der Exaggeration als eine einfache Konsequenz der Wirkung der Genquantitäten und der quantitativen Natur der betreffenden Mutanten. Die deficiency ist nur ein Glied in der quantitativen Reihe des Gens und somit ein neuer Beweis für die Richtigkeit der Quantitätstheorie.

c) Genvervielfachung durch Besonderheiten der Chromosomen.

Es sind im Laufe der Zeit eine ganze Reihe von Fällen bekannt geworden, in denen die gleichen Gene in doppelter oder sonstwie nachweislich verschiedener Quantität beobachtet wurden, die sich aber von den bisher analysierten Fällen dadurch unterscheiden, daß nicht das einzelne Gen, sondern Teile von Chromosomen resp. ganze Chromosomen und Chromosomensätze mit den darin enthaltenen Genen in verschiedener Quantität vorhanden sind. Den ersten derartigen Fall hat schon vor langer Zeit Correns (1899) für die Maisxenien beschrieben, wo der eine Pollenkern mit dem Eizellkern zum diploiden Befruchtungskern verschmilzt, der andere Pollenkern mit dem diploiden Endospermkern zum triploiden Kern. Da beim Mais aus dieser Zelle das Bastardendosperm hervorgeht (die Xenien), so kann hier ein Bastardcharakter verfolgt werden, bei dem die von der Mutter gelieferten Gene in doppelter Quantität, die vom Vater gelieferten in einfacher Quantität vorhanden sind.

Es zeigten sich dabei für verschiedene Gene verschiedene Dominanzverhältnisse, unter anderem auch mütterliche Dominanz, d. h. die Dominanz der doppelten Allelomorphenquantität über die einfache. In neuerer Zeit sind nun eine ganze Reihe solcher Fälle für bekannte Allelomorphenpaare untersucht worden, die entweder dadurch zustande kamen, daß einzelne Chromosomenfragmente abgesprengt und einem anderen Chromosom zugefügt werden, so daß dann Individuen aufgebaut werden konnten, die für das betr. Chromosomenfragment triploid sind. Ferner wurden richtige, in allen Chromosomen triploide Individuen gezüchtet, die dann auch das Verhalten von abnormen Genquantitäten untersuchen lassen. Es ergaben sich dabei verschiedene Resultate für die verschiedenen Gene. Im Fall der Gene vermilion (Augenfarbe) und sable (Körperfarbe) von Drosophila[1]) waren zwei rezessive Gene dominant über ein dominantes. Bei anderen Genen waren aber zwei rezessive nur fast dominant über ein dominantes, in wieder anderen Fällen gar nicht dominant. Merkwürdig ist nun, daß die Dominanz zweier Rezessive über ein dominantes Allelomorph nur in den Fällen der Absprengung von Chromosomenfragmenten stattfand, nicht aber in den ganz triploiden Formen. Die amerikanischen Autoren schließen daraus mit Recht, „daß Dominanz nicht eine einfache Eigenschaft dieses oder jenes Gens ist, sondern auch von anderen Bedingungen abhängt". Diese anderen Bedingungen wären in diesem Fall, wie wir oben schon genau analysierten, die anderen Gene, von denen im einen Fall nur die des abgesprengten Fragmentes, im anderen Fall die des ganzen Chromosoms dreifach vorhanden sind. Es ist ohne weiteres klar, daß hier eine wertvolle Bestätigung unserer oben abgeleiteten Dominanzerklärung enthalten ist. Man braucht nur an Stelle der allgemein gehaltenen Interpretation der amerikanischen Autoren, die sich hier, wie stets, scheuen, über den engsten Rahmen der Faktorentheorie hinauszugehen, unsere spezielle Ausdrucksweise zu setzen (die verschiedenen numerischen Systeme der Reaktionsabläufe in einer Reaktionsgruppe), um diesen Fall im Rahmen der gesamten Dominanzerscheinungen zu verstehen und einzusehen, daß daraus folgt, daß in den betreffenden Fällen die Unterschiede der Allelomorphe eben auch nur quantitative waren.

[1]) Zusammenfassung bei Morgan, Bridges, Sturtevant (1925).

Ein ganz analoger Fall aus dem Pflanzenreich liegt in WETTSTEINS (1924) Untersuchungen über polyploide Moosrassen vor. Auch hier ist es möglich, verschiedene Genquantitäten experimentell herzustellen durch Erzeugung verschiedener Chromosomenzahlen. Es wird also z. B. ein bivalentes Ei einer bestimmten Sippe gekreuzt mit einem univalenten Spermatozoid einer anderen Sippe; in dem aus der Kreuzung hervorgehenden Sporophyt können dann zwei verschiedene rezessive Gene einem dominanten gegenüberstehen. Es zeigte sich in allen Fällen eine Dominanz des Merkmals, das in doppelter Quantität vorhanden ist, wobei Schwankungen vorkommen je nach der relativen Dominanz des dominanten Charakters. Aus dem bisher veröffentlichten Material kann man bereits entnehmen, daß hier vielleicht einmal genaue zahlenmäßige Daten gewonnen werden könnten, die eine genaue Analyse der Wirkungen der Gene ermöglichten; WETTSTEIN ist sich darüber auch im klaren. Ebenso ahnt er die Bedeutung der Mitwirkung der übrigen Entwicklungsabläufe, wenn er schreibt, daß die Reaktionsketten, die die Wirkung der Gene bis zur Organentwicklung zu durchlaufen haben, verschieden sein mögen und die Wirkung der einen oder anderen Anlage abschwächen werden. Auch hier wird durch Übertragung unserer Ausführungen über Dominanz ohne weiteres Klarheit geschaffen.

Untersuchungen, die weiterhin hierher gehören und immer wieder zu der gleichen Schlußfolgerung führen, sind die Arbeiten an Seeigeln mit experimenteller Beeinflussung der Dominanzverhältnisse. Bei Seeigeln (wie auch bei anderen Formen) kommen durch Verschmelzung entstandene Rieseneier vor, die in bezug auf ihre Chromosomen diploid sind. HERBST (1914) und BOVERI (1914) kreuzten solche Eier von Sphaerechinus mit dem Samen von Paracentrotus. Der Einfluß der gegen den Normalzustand größeren Plasmamenge konnte ausgeschaltet werden, indem zum Vergleich gewöhnliche Befruchtungen, Befruchtungen isolierter Blastomeren und Zellfragmente herangezogen wurden. Dabei ergab sich, daß die triploiden Bastarde ausgesprochen matroklin waren, also die doppelte Genquantität dominant war über die einfache.

Eine weitere Methode, tatsächlich vorhandene verschiedene Genquantitäten zu vergleichen, ist bei den merkwürdigen Mutationen durch

Verdoppelung eines Chromosoms gegeben, die BLAKESLEE[1]) so ausführlich bei Datura beschrieben hat. Hier entstanden bekanntlich Mutanten, bei denen sich genetisch wie cytologisch nachweisbar ein bestimmtes Chromosom verdoppelt hatte, und so konnten Formen gezüchtet werden, die die in den betreffenden Chromosomen gelegenen Gene in 2, 3 oder 4 Quantitäten enthielten. Wenn der normale Chromosomensatz $2n$ heißt, so waren es also die Formen $2n + 1$ und $2n + 2$. Diese Formen unterschieden sich in ganz bestimmten Charakteren typisch von der Normalform, ein Unterschied, der natürlich auf der verschiedenen Genquantität (siehe später) beruhen muß. Nach den bisher vorliegenden Mitteilungen scheint es sich hauptsächlich um quantitative Unterschiede in Blatt-, Wuchs-, Kapselcharakteren zu handeln. BLAKESLEE spricht mit Recht von einer Gleichgewichtsstörung bei der Ausbildung dieser Formen und macht die wichtige Feststellung, daß die $2n + 2$ Formen in den betreffenden Charakteren über das Maß der $2n + 1$ Formen hinausgehen. Das trifft auch für eine entsprechende Zunahme konstitutioneller Schwäche zu. BLAKESLEE (1922) drückt sich selbst folgendermaßen aus (S. 28): „Man kann den Grad der Störung des Chromosomengleichgewichts in den Kernen quantitativ ausdrücken. So produzierte in der $(2n + 1)$ Globeform[2]) das Extrachromosom einen Überschuß von 1 über die Normale, ausbalancierte Chromosomenkonstitution von $2n$. Diese Gleichgewichtsstörung kann als $\frac{1}{2n}$ bezeichnet werden. Entsprechend hat die $(2n + 2)$ Globepflanze eine Gleichgewichtsstörung von $\frac{2}{2n}$. In Anbetracht dieser quantitativen Unterschiede sollte man erwarten, daß die $(4n + 1)$ Globepflanze mit einer Gleichgewichtsstörung von $\frac{1}{4n}$ die Globecharaktere weniger ausgeprägt zeigt als die $(2n + 1)$ Globepflanze mit einer Störung von nur $\frac{1}{2n}$. Tatsächlich werden sie bei der Registrierung weniger leicht erkannt. Aus der Erkenntnis dieser Gleichgewichtsstörungen konnten wir den Fund von $(4n + 2)$ Globes voraussagen, die entsprechend ihrer Störung von $\frac{2}{4n}$ ebenso deutlich

[1]) Siehe 1921, 1922 und zahlreiche weitere Arbeiten.

[2]) Globe ist die Bezeichnung für eine Chromosomenmutante.

erkennbar sein mußten wie $(2n + 1)$ Globe mit der gleichen Störung $\frac{1}{2n}$. Diese Voraussage wurde erfüllt."

Es ist sehr bedauerlich, daß bei Datura nicht auch eine Analyse vieler in den betreffenden Chromosomen gelegener Gene möglich ist, wie bei Drosophila, da Datura nur wenig Genmutationen zeigt. So kann eine spezielle Prüfung unserer Vorstellungen hier auch nicht durchgeführt werden und die Tatsachen können nur als weiteres allgemeines Material verzeichnet werden. Man könnte nun vielleicht einwenden (WETTSTEIN hat hierauf schon hingewiesen), daß die Unterschiede dieser Mutanten nicht auf verschiedenen Genquantitäten beruhen, sondern nur auf der Veränderung der Kernplasmarelation (resp. Chromosomenplasmarelation). Wäre dies der Fall, dann könnten die 12 verschiedenen Chromosomenmutanten (je eine für jedes Chromosom des haploiden Satzes, BLAKESLEES sogenannte Apostel) nicht voneinander verschieden sein. Außerdem aber fragt es sich, ob nicht die verschiedene Zellgröße bei veränderter Chromosomenzahl selbst nicht nur eine einfache Beziehung zur gesamten Chromatinmasse darstellt, sondern vielmehr auch eine Wirkung der quantitativen Änderung solcher Gene, die mit dem allgemeinen Zellstoffwechsel und durch diesen mit der Zellgröße zu tun haben. WETTSTEIN (1924b) hat nun selbst in dieser Richtung höchst bemerkenswerte Resultate erhalten, die ganz allgemein auch für die hier behandelten Probleme von Bedeutung sind. —

Wir erwähnten bereits, daß WETTSTEIN imstande war, experimentell Moosrassen von diploider, tetraploider, oktoploider Chromosomenbeschaffenheit zu erzeugen. Nach den bekannten Gesetzen der Kernplasmarelation sollen diese Formen proportional ansteigende Zellgröße haben. Das stimmt auch für die diploiden, triploiden, tetraploiden mit dem Zusatz, daß bestimmte Abweichungen von exakten Proportionen für die verschiedenen Sippen konstant sind, und zwar steigen die Proportionen nicht im Verhältnis von 1:2:3:4, sondern im Verhältnis von $1:1\,k^1:1\,k^2:1\,k^3$, wobei k eine empirisch festgestellte für die verschiedenen Sippen konstante Zahl ist. Es gibt also eine spezifische genotypische Grundlage für das Maß der Kernplasmarelation. Die Zunahme der Zellgröße hat aber sichtlich eine physiologische Grenze, da die Stufen höherer Valenz (sedecimvalente, also mit $16n$ Chromosomen wurden schon er-

halten) nicht mehr lebensfähig sind. Diese Stufen konnten aber nach Bastardierung verschiedener Arten erhalten werden. Der Grund dazu ist, daß hier eine Herabregulation der Zellgröße stattfindet und zwar nach einer ganz bestimmten Gesetzmäßigkeit, die sich in der Abb. 24

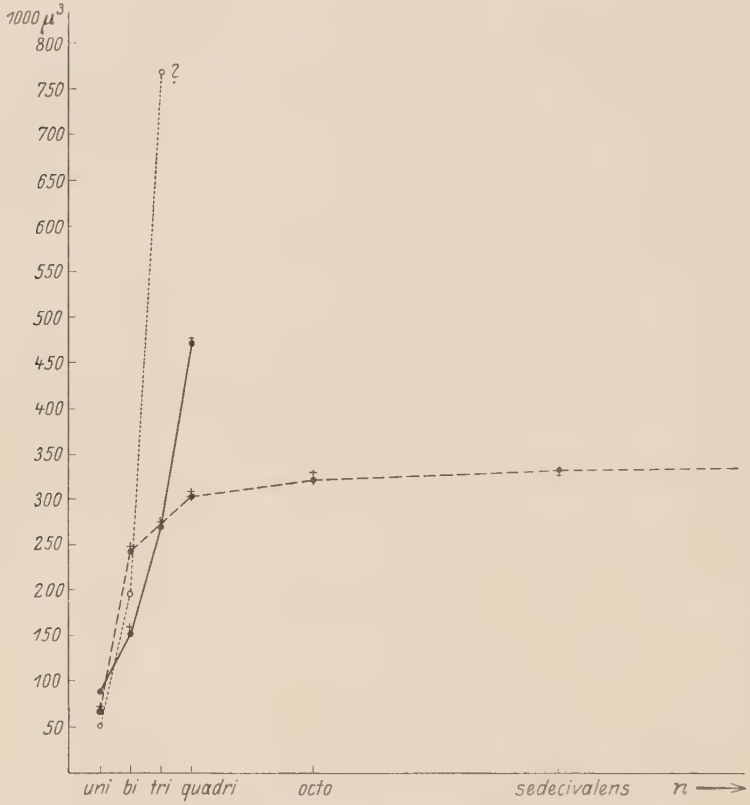


Abb. 24. Erklärung im Text (nach Wettstein).

ausdrückt. Die Abszisse gibt die Quantitätszunahme der Chromosomen von Uni- bis Sedecimvalenz (n — 16 n Chromosomen), die Ordinate, die Zellvolumina, die punktierte und die einfache Linie geben die Kurven für zwei reine Arten, die dem einfachen Proportionsgesetz folgen, die gestrichelte Kurve ist die Bastardkurve, die die allmähliche Regulation mit zunehmender Chromosomenzahl durch Asymptotischwerden der Kurve zeigt. Dieser Kurve liegt nun nach Wettstein eine Formel

zugrunde, die die Werte der Ausgangszellvolumina der beiden Spezies und ihre Proportionskonstante k enthält. Bei einer anderen Moosart glaubt aber WETTSTEIN gefunden zu haben, daß diese beiden Werte von Einzelgenen bedingt sind. Die Gleichung nun, nach der die Wirkun g de verschiedenen Genquantitätskombination erfolgt, ist nach WETTSTEIN identisch mit der Gleichung einer monomolekularen Reaktion. „Damit ist aber wahrscheinlich gemacht, daß die Wirkungsweise zweier Substanzen derjenigen Körperklasse, die wir als Gene bezeichnen, zweier spezifischer Anlagesubstanzen, eine monomolekulare Reaktion ist, und als solche wohl auch dem Massenwirkungsgesetz unterzuordnen ist." Die positive Bedeutung dieser Untersuchungen für unsere Theorie braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, ebensowenig die Übereinstimmung ihrer Ergebnisse mit unserer obigen Analyse des Falls der Barmutation.

d) Multiple Faktoren (Polymerie).

In den Untersuchungen von BLAKESLEE an Datura war eine Wirkung verschiedener Quantitäten des gleichen Gens dadurch sichtbar geworden, daß das gleiche Gen mehrmals vorhanden war. Darin liegt der Fall parallel dem der triploiden Intersexualitätsserie und dem der Bar-Mutationen. Nur ein kleiner Schritt führt von hier zu den multiplen oder polymeren Faktoren, und bekanntlich ist in der neuen Vererbungsliteratur öfters erwogen worden, ob polymere Faktoren nicht durch Verdoppelungen und Vervierfachungen der Chromosomenzahlen entstehen können, seit man im Pflanzenreich so oft fand, daß die Chromosomenzahlen innerhalb einer Pflanzengattung oft Multiple einer Grundzahl sind. Wäre dies der Fall, dann wäre ohne weiteres bewiesen, daß die Systeme multipler Faktoren (natürlich nicht zu verwechseln mit multiplen Allelomorphen) ebenfalls ihre Wirkung proportional ihrer Quantität entfalten. A priori kann man allerdings einen solchen Schluß nicht ziehen. Wenn experimentell bewiesen wird, daß verschiedene Stufen einer Außeneigenschaft von verschiedenen Kombinationen polymerer Faktoren bedingt werden, so kann das entwicklungsphysiologisch eine sehr verschiedene Bedeutung haben. Nehmen wir den Größenwuchs eines Säugetiers, für den wir ja polymere Gene kennen. Nehmen wir einmal

ganz willkürlich an, daß daran ein Gen beteiligt sei, das den Zeitpunkt der Verknöcherung der Epiphysenknorpel bedingt, ein anderes Gen, das mit der normalen Schilddrüsensekretion zu tun habe, ein drittes für die Hypophyse, ein viertes vielleicht mit der Zahl der Zellteilungsschritte während der Organentwicklung. Alle diese und noch andere Gene sind mit verantwortlich für das Endresultat: Größenwuchs, ohne daß sie, wie das eine engherzige Faktorenlehre möchte, Größenwuchsgene sind. Wenn nun diese vier Gene so mutieren, daß die mutierten Gene zusammen durch entsprechende Verschiebung ihrer Wirkung eine geringere Größe bedingen, dann können wir aus der Spaltung nach einer Kreuzung das Vorhandensein von vier polymeren Genen für Größenwuchs erschließen, ohne etwas über ihre physiologische Einzelwirkung zu wissen. In diesem Fall nun sind die vier Gene sicher nicht viermal das gleiche Gen, sondern vier qualitativ verschiedene Gene. Trotzdem dürfte aber hier die Quantität des Einzelgens von entscheidender Wirkung sein, denn gerade bei solchen entwicklungsgeschichtlichen Prozessen, die bei polymeren Faktoren in Betracht kommen, spielen Zeitpunkte des Eintretens und Aufhörens eines Entwicklungsvorgangs eine entscheidende Rolle, und gerade diese haben wir mit verschiedenen Genquantitäten verknüpft gesehen. Es ist also anzunehmen, daß die Mutationen polymerer Faktoren durch die sie ja erst erwiesen werden können, Änderungen der spezifischen Genquantität sind. Wir sprachen früher schon von Genen, die zu einem entwicklungsgeschichtlichen System gehören; jede Mutation in einem der Gene des Systems mag dann den gleichen Effekt haben, wie eine Mutation in einem anderen Gen des gleichen Systems (wir erklärten das an Hand der Augenfarben von Drosophila). Wenn nun mehrere Gene eines solchen Systems sich quantitativ ändern, so daß der gesamte Reaktionsablauf geändert wird, so haben wir polymere Gene, deren verschiedene Kombinationen ein verschiedenes Endprodukt bedingen. Die Genetiker, die mit polymeren Genen arbeiten, sind sich wohl selten über diese Dinge klar geworden.

Am einfachsten machen wir uns dies wieder an einem Schema, Abb. 25, klar. Wir nehmen an, wir hätten drei polymere Gene, *AA*, *BB*, *CC*, die alle je einen entwicklungsgeschichtlichen Vorgang determinieren, deren Zusammenspiel im Endresultat etwas mit dem Größenwuchs zu

tun hat. Jedes dieser Gene bedingt eine Reaktion von bestimmter Geschwindigkeit, der die zeitliche Lage eines Determinationspunktes proportional ist, wenn die wirksame Quantität der formativen Stoffe (Schnittpunkt mit M) erreicht ist. Der Einfachheit halber sei für die Wirkung aller drei Gene nur die eine der denkbaren Möglichkeiten angenommen, nämlich daß für alle drei Gene die Zeit, die bis zum Ende der Entwicklung E von dem Determinationspunkt an übrig bleibt, ihren respektiven Anteil am Größenwachstum bestimmt. Konkret aus-

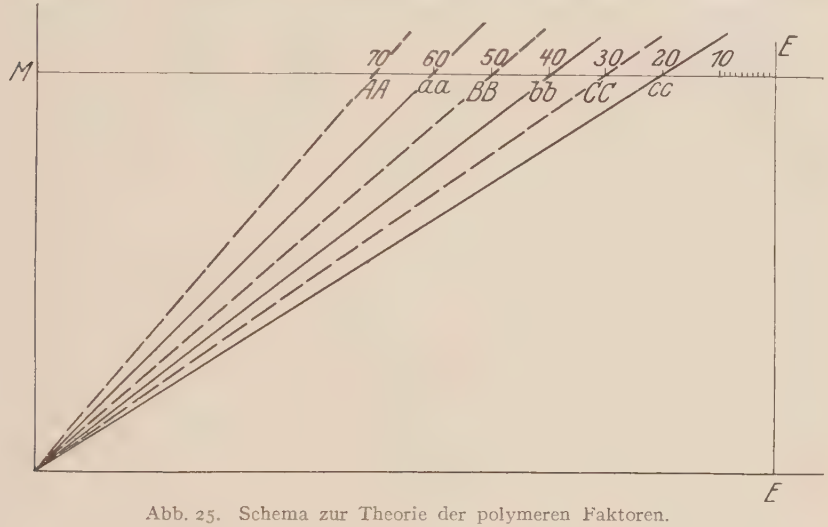


Abb. 25. Schema zur Theorie der polymeren Faktoren.

gedrückt könnte also das eine von dem Determinationspunkt an die Abscheidung der Schilddrüsenhormone bedingen, und analog wäre es mit den beiden anderen. Die Zeit, die vom Determinationspunkt AA, BB, CC bis nach E übrig bleibt, wäre also ein Maß für den relativen Anteil des betreffenden Gens am Größenwachstum, den wir also einfach in diesen Distanzen ausdrücken können. $A - E$ ist dann = 70 mm, also hat AA 70 mm Wachstumseffekt; entsprechend $B - E$ = 50 mm, $C - E$ = 30 mm, und alle drei zusammen 150 mm. Wenn nun die Quantität des Gens A zu a mutiert, so hat aa mit geringerer Quantität als AA eine langsamere Reaktion zur Folge; der Determinationspunkt für aa liegt später. Das Gleiche gilt für die Mutation von B zu b und C zu c. In gleicher Weise, wie vorher berechnet, haben die mutierten Gene

die Wirkungen 60, 40, 20 mm. Die verschiedenen Kreuzungsrekombinationen geben dann natürlich genau das Ergebnis für polymere Faktoren, deren sämliche Varianten durch verschiedene Dominanzverhältnisse, verschiedenes absolutes Maß des physiologischen Effekts des Einzelvorgangs usw. im gleichen Schema mitenthalten sind, was nach den früheren Erörterungen wohl nicht weiter abgeleitet werden muß. Es ist ohne weiteres klar, daß nach dieser Auffassung polymere Faktoren sich entwicklungsphysiologisch gar nicht von multiplen Allelomorphen unterscheiden, sondern nur genetisch dadurch, daß nicht verschiedene Quantitäten eines Gens, sondern solche mehrerer Gene beteiligt sind.

Ich möchte glauben, daß dies die Erklärung für die Mehrzahl der Fälle polymerer Faktoren ist; eine Einzelanalyse, aus der man Beweise ableiten könnte, ist mir aber nicht bekannt. Theoretisch wäre allerdings auch die Verwirklichung eines solchen Falles wie der, von dem wir in diesem Abschnitt ausgingen, denkbar, nämlich, daß das gleiche Gen mehrfach in verschiedenen Chromosomen vorkommt und dann seine Quantitätsrekombinationen das Endresultat bedingen, ein Fall, der dann entwicklungsphysiologisch dem der multiplen Allelomorphe völlig identisch wäre (genetisch durch Fraktionierung eines Gens und Verteilung auf verschiedene Chromosomen charakterisiert wäre) und auch am gleichen Schema abzulesen wäre. Es ist mir allerdings wenig wahrscheinlich, daß dieser Fall öfters anzutreffen ist[1]). Es braucht wohl nicht weiter ausgeführt zu werden, daß Beweise für die Richtigkeit der vorhergehenden Ableitungen in solchen Fällen gefunden werden können, in denen wirkliche Vermehrung der Genquantitäten durch Polyploidie mit Fällen polymerer Faktoren am gleichen Objekt verglichen werden könnten.

e) Mutation.

Es ist uns schon eine beträchtliche Zahl von Fällen begegnet, in denen wir nicht um die Annahme herumkommen, daß eine Mutation in einer quantitativen Veränderung des Gens bestand. In früheren Arbeiten[2])

[1]) Würde er gefunden, dann könnte er innerhalb der Faktorentheorie mit Bridges als Fall von Plus- und Minusmodifikatoren bezeichnet werden.

[2]) Siehe z. B. 1923.

habe ich denn auch mehrfach darauf hingewiesen, daß eine viel größere Wahrscheinlichkeit dafür besteht, daß die als Mutation bezeichnete Veränderung des Gens in einer Änderung seiner spezifischen Quantität besteht, als daß sie eine Änderung seiner biochemischen Qualität bedeutet. Ein jedes Gen hat in erster Linie die Fähigkeit, seine eigene Substanz zu reproduzieren, also im Verlauf seiner Wirkung zu wachsen. Schon vor langer Zeit hat daher HAAGEDORN darauf hingewiesen, daß die Natur des Gens die eines Autokatalysators sein muß, also eines Katalysators, der selbst im Reaktionsprodukt der von ihm beschleunigten Reaktion wieder erscheint. Wenn nun ein Gen mutiert, so muß, worauf wohl MULLER (1922) am klarsten hingewiesen hat, das mutierte Gen wieder ein Autokatalysator seiner selbst sein. MULLER sagt direkt: „Jedenfalls ist die Frage nach dem Grundprinzip des Aufbaus des Gens, der das Phänomen der mutablen Autokatalyse gestattet, die fundamentalste Frage der Vererbungswissenschaft." Jegliche Schwierigkeit ist natürlich beseitigt, wenn die Mutation eine Veränderung der Genquantität ist, wobei ja die Substanz des Autokatalysators sich nicht ändert. MULLER ist dies natürlich nicht entgangen und er führt als einzigen Grund dagegen an, daß sich dann die jetzt vorhandenen Gene nicht entwickeln konnten. Wir werden auf diese phylogenetische Seite später noch zurückkommen und stellen jetzt nur fest, daß schon diese Überlegungen dafür sprechen, daß die Genmutationen Quantitätsveränderungen sind.

Was spricht nun dafür, daß dies nicht nur gelegentlich der Fall ist, sondern daß die Mehrzahl, wenn nicht alle beobachteten Genmutationen, quantitativer Natur sind? Betrachten wir zunächst die Fälle, in denen der Beweis dafür erbracht ist. Nachdem nun in drei genau analysierten Fällen von multiplen Allelomorphen der Beweis ihrer quantitativen Natur erbracht worden ist, wäre es wohl eine übertriebene Skepsis, das Prinzip nicht auf alle multiplen Allelomorphen anzuwenden. Es ist früher von der MORGAN-Schule dagegen eingewandt worden, daß es auch multipel-allelomorphe Serien gibt, die nicht den gleichen Außencharakter beeinflussen. Abgesehen davon, daß es nicht schwer wäre, auch solche Fälle quantitativ zu interpretieren[1]), ist es nach den neuesten Veröffent-

[1]) Siehe später unter „Zeichnungsmuster".

lichungen sichtlich den Drosophilaforschern selbst zweifelhaft geworden, ob solche Fälle existieren. Wenn wir also den Beweis für alle multiplen Allelomorphen für erbracht erachten, so bedeutet das bereits eine Ausdehnung auf eine recht beträchtliche Zahl von Genmutationen. In einer Tabelle von 54 Genmutationen (unter Weglassung solcher, für die der Natur der Sache nach kaum multiple Allelomorphe nachgewiesen werden können), die MORGAN, BRIDGES, STURTEVANT (1925) neuerdings geben, bilden 38 multipel-allelomorphe Reihen. Es ist kein Grund anzunehmen, daß bei den übrigen nicht auch eines Tages solche gefunden werden, genau so, wie ständig solche Reihen bei anderen Objekten Mendelscher Analyse gefunden wurden. Das spricht eben doch sehr dafür, daß sich schließlich die meisten Genmutationen als quantitativ erweisen werden. Aber nicht nur die Erfahrungen über multiple Allelomorphe, sondern auch die über triploide, haploide (deficiency) und alle anderen chromosomalen „Mutationen" sprechen dafür. Denn auch hier haben wir sichere Veränderungen der Genquantitäten vor uns, die äußerlich als Mutanten erscheinen, resp. Erscheinungen, wie die „exaggeration" produzieren, die auf quantitativer Basis zu erklären sind. Die Zahl der Gene, die in diesen Versuchen betroffen sind, ist wieder eine sehr beträchtliche, und auch für sie gilt also die Quantitätsmutation. Endlich sollte man auch die Mehrzahl der polymeren Faktoren hierher rechnen, für die wir das Gleiche ausführten. Da bleibt wahrscheinlich nicht mehr viel Platz für anderes als Quantitätsmutation übrig, abgesehen davon, daß ich keine Möglichkeit sehe, einen Beweis für qualitative Mutation zu erbringen (siehe 1913)[1]).

Nicht zu unterschätzen ist weiterhin die Tatsache, daß durch die Annahme der quantitativen Natur der Mutation eine ganze Reihe wichtiger Probleme einfacher und klarer erscheinen. Da ist zunächst die Tatsache der Mutabilität überhaupt. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das Gen im großen ganzen etwas recht Stabiles ist, dem — vom Phylo-

[1]) Betrachtet man die vielen Stellen, an denen sich die MORGAN-Schule gegen die Quantitätsmutation ausgesprochen hat, so kann man nicht umhin den Eindruck zu gewinnen, daß ihr Widerstand mehr ein gefühlsmäßiger ist. Wo Argumente angeführt werden, sind sie meist auf die am wenigsten beweisende aller denkbaren Begründungen basiert, das Verhalten des Phänotypus.

genetischen abgesehen — nur wenig Änderungen möglich sind. Alle Erfahrungen über Mutation deuten ja darauf hin, daß größere Veränderungen des Gens unheilvoll sind und das Zusammenarbeiten des Genbestandes so stören, daß die Lebensfähigkeit des Organismus zerstört wird. Schon dadurch erscheinen nennenswerte Änderungen der Qualität des Gens wenig wahrscheinlich und ein Versuch, sich konkrete Vorstellungen solcher Änderungen zu bilden, stößt auf große Schwierigkeiten. Andererseits ist aber das Gen trotz seiner prinzipiellen Stabilität wieder recht veränderlich. Eine genaue zahlenmäßige Kenntnis der Häufigkeit der Mutation gibt es noch nicht. Versuche, diese Häufigkeit auf Grund der leicht nachzuweisenden geschlechtsgebundenen Letalmutationen zu bestimmen (Muller und Altenburg, 1919), müssen ein ganz falsches Bild geben, da die Letalmutanten wohl schon recht große Veränderungen im Gen darstellen, während es immer wahrscheinlicher wird, daß die häufigsten Mutanten die ganz kleinen Veränderungen sind, die überhaupt erst bei genauester Kenntnis des Objektes zur Beobachtung kommen. Die Schwierigkeiten nun, die in der paradoxen Kombination von Stabilität und Mutabilität liegen, werden auch durch die Annahme der quantitativen Mutation ohne weiteres überwunden.

Nichts hat in meinen Ideen die orthodoxen Faktorentheoretiker mehr zu Widerspruch gereizt, als die Behauptung, daß das Gen variabel sei, eine Annahme, der sogar das Anathema mit dem Wort „unzulässig" gesprochen wurde. Der Widerstand ist wohl in der Hauptsache darauf zurückzuführen, daß die Gegner sich nicht richtig über die Bedeutung des Gedankengangs klar geworden sind. Die Sachlage ist doch die: Wir halten es für bewiesen, daß es für die richtige Wirkung der Gene nötig ist, daß am Ausgangspunkt der Entwicklung die typische Quantität eines jeden Gens im Interesse der genauen Abstimmung der Geschwindigkeiten der von ihnen katalysierten Reaktionen bereit gestellt wird. Der physikalisch-chemische Mechanismus, der dies vermag (siehe später), dürfte, wie alle ähnlichen Dinge, auf eine Gesamtheit von Bedingungen, sein Gesamtmilieu, eingestellt sein, dessen Schwankungen sein Arbeiten beeinflussen. Wenn also für ein gegebenes Gen die Quantität von 100 Molekülen bereitgestellt werden muß, so mögen sich Schwankungen zwischen 90 und 110 ergeben. Jede Abweichung von

der Zahl 100 aber bedeutet eine veränderte Reaktionsgeschwindigkeit gleich mutierte Außeneigenschaft, eine große Abweichung eine starke Veränderung oder Mutation, eine kleine Abweichung eine geringe Veränderung, die kleine Mutation. Letztere müssen natürlich am häufigsten sein, erstere am seltensten. Die Mutation wäre dann nicht eine besonders merkwürdige Eigenschaft des Gens oder die Folge unbekannter und merkwürdiger Ursachen, sondern die selbstverständliche Folge des Wesens des Gens, der Ausdruck seiner naturnotwendigen (weil auf einem subtilen und daher gelegentlich versagenden Mechanismus beruhenden) Variation in bezug auf seine Quantität. Es muß wohl nicht besonders betont werden, daß solche Mutationserscheinungen, wie reversible Mutanten, Entstehen verschiedener multipler Allelomorphe auseinander oder direkt aus der Wildform und als somatische Mutation den Möglichkeiten, die aus unserer Theorie abzuleiten sind, entsprechen. Variabilität des Gens ist also nichts anderes als Mutation. Die Besonderheit unserer Auffassung ist nur die, daß wir die Mutabilität als ein gewöhnliches Variationsphänomen betrachten, das bei der Bereitstellung der typischen Genquantitäten (theoretisch bei jeder Zellteilung möglich) erfolgt. Die Mutation wird also bei dieser Vorstellung nicht als einzelnes, sondern als statistisches (Frequenz-) Phänomen erfaßt. Es scheint mir, daß der Schreck, den viele Autoren bei dieser Vorstellung empfunden haben, vermieden worden wäre, wenn sie sich die Sachlage richtig klargemacht hätten.

Es wäre verlockend, nun die Nutzanwendung auf das Artbildungsproblem zu ziehen, wie wir das schon früher einmal taten (1917, 1920). Wir wollen davon absehen, da geplant ist, dies in einer besonderen Schrift zu tun und nur auf einen Punkt hinweisen. Das Maß von Verschiedenheiten, das durch diese als Mutation bezeichnete quantitative Genvariation erzielt werden kann, soll nicht unterschätzt werden. Das einzelne Gen kann sich nicht allzuweit verändern, weil sonst das Zusammenspiel aller determinierenden Reaktionen gar zu sehr gestört wird. Die großen Mutanten sind deshalb pathologisch, ja lebensunfähig. Aber im Rahmen der geringen Quantitätsänderung, die nicht das Gleichgewicht der Gesamtreaktionen unmöglich macht, gibt es ja für die Gesamtheit der Gene eine unendliche Menge von Kombinationen, die zu außerordentlicher Formenverschiedenheit führen können. Wir können uns vorstellen,

daß die ganze Fülle der Formen innerhalb eines Bauplans, also etwa alle Schmetterlinge, Käfer oder Vögel ausschließlich auf diese Weise gebildet werden können, daß sie also alle die gleichen Gene in verschiedenen quantitativen Kombinationen besitzen. Erst beim Übergang von einem Bauplan in den anderen käme die noch völlig rätselhafte Entstehung neuer Gene in Frage. Solche Anschauungen könnten viele der Schwierigkeiten beseitigen, die aus der neuen Vererbungslehre der Vorstellung der Phylogenie, erwachsen. Doch sei dies, wie gesagt, hier nicht weiter erörtert. Kurz kommen wir später bei Besprechung des Musters nochmals darauf zurück.

f) Phänotypische Identität von Modifikation und Mutation.

Ein weiterer, von der Vererbungsforschung wenig beachteter, aber entwicklungsphysiologisch äußerst wichtiger Komplex von Tatsachen, findet durch die quantitative Theorie mühelos seine Erklärung. Es ist eine außerordentlich häufige Erscheinung, daß erbliche Mutation und nicht erbliche Modifikation völlig identisch sind. Es ist ja bekannt, wie gerade in solchen Fällen erst durch die Entdeckung der reinen Linien der Unterschied klargestellt wurde, und welche Rolle diese Klärung in der neuen Vererbungslehre spielte. Wir sind nun über diese Dinge gerade in zweien der Fälle, die wir als Beweise für die quantitative Natur der multiplen Allelomorphe analysierten, genau unterrichtet. Das eine ist die Facettenzahl der Barmutationen, von denen durch die Arbeiten von Zeleny (1923) und Krafka (1920) genau bekannt ist, wie sehr sie unter dem Einfluß der Temperatur variieren. Natürlich transgredieren diese Modifikationen mit den Zahlen von bei konstanter Temperatur gezüchteten verschiedenen Genquantitätsformen, d. h. die Reaktion auf Außenbedingungen bei gleichem Genotypus ist phänotypisch und damit auch entwicklungsgeschichtlich die gleiche wie eine von einer anderen Genquantität bedingte entwicklungsgeschichtliche Reaktion. Genau das entsprechende trifft für die Verdunkelungsmutation der Lymantriaraupen, unser anderes Beispiel multipler Allelomorphe, zu (Goldschmidt 1920, 1924). Auch hier variieren die Verdunkelungskurven innerhalb einer reinen Rasse unter verschiedenen Außenbedingungen so, daß sie wie die Kurven einer anderen reinen Rasse erscheinen können. Ähnliche

Beispiele sind wohl in allen genetischen Fällen zu finden, in denen quantitativ faßbare Außeneigenschaften studiert werden können.

Man nimmt solche Tatsachen meist einfach als gegeben hin[1]). Sobald man nun versucht, für sie eine entwicklungsphysiologische Vorstellung einzusetzen, zeigt sich ihre Bedeutung. In den Rahmen unserer Quantitätstheorie aber ordnen sie sich ohne weiteres ein. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten von Außenbedingungen, speziell der Temperatur, ist wohl bekannt. Daher sind die Reaktionskurven des gleichen entwicklungsgeschichtlichen Vorgangs bei konstanter Genquantität und verschiedenen Außenbedingungen einerseits und bei verschiedenen Genquantitäten und der gleichen Außenbedingung andererseits, identisch und somit auch die Phänotypen identisch (siehe später Genaueres).

g) Die Bereitstellung der Genquanten im Chromosom.

Wenn die Annahme richtig ist, daß am Ausgangspunkt der Entwicklung nicht nur alle Arten von Genen in den Geschlechtszellen anwesend sind, sondern ein jedes auch in einer ganz bestimmten Quantität, dann muß in der Zelle eine Einrichtung gegeben sein, die, mindestens in den Geschlechtszellen (wahrscheinlich auch in den somatischen Zellen, die ein Teilungswachstum beibehalten; siehe Regulation, Regeneration, somatische Mutation), dafür sorgt, daß diese Quantitäten richtig bereitgestellt werden[2]): jedes Versagen dieses Mechanismus wäre ja eine Mutation. Man hat meiner Theorie vorgeworfen, daß ein solcher Mechanismus nicht vorstellbar sei. Angenommen die Chromosomen wären ultramikroskopisch klein, und man käme auf Grund der genetischen Arbeiten dazu, das Vorhandensein winziger Körper mit all den Fähigkeiten der Chromosomen, wie Zahlenkonstanz, Konjugation, Reduktionsteilung zu fordern, so würde diese Forderung sicher auch als unvorstellbar be-

---

[1]) Meines Wissens hat nur Zeleny (1923) darin ein wichtiges Problem gesehen. Er kommt meiner ihm unbekannten Lösung von 1920 dabei sehr nahe. Siehe später unter Zeichnungsmuster, wo das Problem genauer diskutiert ist.

[2]) Diese Idee wurde zuerst 1912b ausgeführt; siehe auch 1920. Ein Kritiker erklärte sie einmal für identisch mit Ficks Manövrierhypothese, ohne zu bemerken, daß letztere gegen die Chromosomentheorie der Vererbung gerichtet ist, jene aber ihrem Ausbau dienen soll.

zeichnet (gar nicht zu reden von den Einzelheiten des Bohrschen Atommodells, die auch schwer vorstellbar sind, ohne daß jemand wagen würde, das als Argument dagegen anzuführen). Die Schwierigkeiten, die meiner Annahme erwachsen, erscheinen mir also nicht größer als für zahllose andere notwendige Theorien. Aber es sei gern zugegeben, daß, während wir bisher uns streng an die Tatsachen halten konnten, wir nun an diesem Punkt den Weg der Hypothese beschreiten müssen.

Es ist eigentlich merkwürdig, wie wenig man sich darüber klar geworden ist, daß die heutigen Kenntnisse über die Gene und ihr Verhalten in den Chromosomen sich nicht mehr mit der klassischen Annahme vertragen, daß das Chromatin des Kerns die Vererbungssubstanz sei. Denn mikroskopische Beobachtung wie Mikrochemie deuten doch darauf hin, daß das Chromatin mindestens innerhalb der Spezies, wenn nicht in allen Organismen, eine chemisch einheitliche Substanz ist, innerhalb derer ja kein Platz ist für eine Menge qualitativ verschiedener Gene. Man hat gelegentlich versucht, diese Schwierigkeit mit der Annahme zu überbrücken, daß das Chromosom ein großes Molekül sei, an dem die Gene nach Art von Seitenketten hängen. Es dürfte schwer sein, derartige Vorstellungen mit den jetzigen genetischen Kenntnissen (Fragmentierung und Neuzusammensetzung von Chromosomen!) in Einklang zu bringen. Sicherlich ist als gegeben zu betrachten das aus Chromatin bestehende Chromosom und die Zahl der in ihm enthaltenen korpuskulären Gene, die sicher in bestimmter Ordnung, Zahl und konstanten Eigenschaften im Chromosom enthalten sind[1]). Man kann nun sagen, daß jedes Gen ein Häufchen Chromatin anderer Sorte sei und ihre Gesamtheit sich als „das" Chromatin darstellt. Mir erscheint eine solche Anschauung, die für alle Gene aller Organismen nahezu chemische Identität erfordert, unmöglich zu sein. Es bleibt somit nur die Annahme, daß Gene und Chromatin etwas Verschiedenes sind, eine Annahme, die uns die Möglichkeit gegeben hat (Goldschmidt 1917), eine physikalisch-chemisch begreifbare Vorstellung über die Beziehung von Chromosom und Gen zu ent-

[1]) Auch wenn sich einmal das Phänomen des crossing-over in anderer Weise als bisher angenommen erklären sollte, würde das nichts an der Tatsache der betreffenden Gesetzmäßigkeiten ändern. In verallgemeinerter Form ist Morgans Theorie der Genanordnung unangreifbar.

wickeln, die gleichzeitig den Mechanismus für die Bereitstellung der spezifischen Genquantitäten liefert.

Das Chromatin erscheint uns also nicht als Vererbungssubstanz, sondern als eine Grundsubstanz des Chromosoms, die vielleicht im ganzen Organismenreich chemisch identisch oder fast identisch ist. Wir sprachen früher von einer Skelettsubstanz des Chromosoms, doch ist es besser, diese Bezeichnung aufzugeben, da man leicht an das mechanisch-stützende des Skelettbegriffs denken kann. Denn diese Grundsubstanz muß nur durch bestimmte physikalisch-chemische Eigenschaften charakterisiert sein, die sie befähigt, in bestimmter Weise die als Gene bezeichneten Stoffe zu binden. Wir nehmen also an, daß gerade die Nukleine, die das Chromatin darstellt, solche entscheidenden generellen physikalischen Eigenschaften besitzen[1]), die die Voraussetzung für einen geordneten Vererbungsvorgang bilden. Die entscheidende Fähigkeit kann aber nur die zur Adsorption sein, zur Einlagerung anderer Moleküle in die Oberfläche der Grundsubstanz.

Es ist wohl besser, sich zunächst mit dieser allgemeinen Feststellung zufrieden zu geben und nicht den Versuch zu machen, eine spezielle Theorie zu entwickeln. Das, was das Adsorptionsphänomen leisten muß, ist, daß die Grundsubstanz eines jeden Chromosoms aus dem Kern von jeder Art von Gen eine bestimmte Zahl von Molekülen adsorbiert. Die verschiedenen über das Adsorptionsphänomen bekannten Tatsachen lassen zwar kaum noch die Einzelheiten eines solchen Vorganges vorstellen, aber doch wenigstens seine Möglichkeit ahnen. Wir erwähnen z. B., daß für die Adsorption einmal die Oberflächenspannung an der Phasengrenzfläche, sodann die elektrische Ladung von Adsorbens und Adsorbiertem wichtig ist. Ferner, daß dabei auch die Bildung wenig dissoziierender, schwerlöslicher Verbindungen in Betracht kommen kann. Ferner daß bei Adsorption aus einem Gemisch die Gesamtzahl der adsorbierten Moleküle konstant bleiben kann; ferner die quantitativen Beziehungen zwischen Menge des Adsorbens und dem Adsorbierten. Solche Tatsachen lassen auf die Möglichkeit schließen, einmal die für

[1]) Analogie: Der Kohlenstoff ermöglicht durch seine Eigenschaften die Existenz der organischen Welt, siehe Lawrence Henderson, The fitness of the environment.

die Adsorption der Gene geforderte Gesetzmäßigkeit physikalisch-chemisch formulieren zu können.

Generell sagen wir also: Bei jeder Mitose, (vielleicht mit Ausnahme älterer, stark differenzierter Zellen), geht das Auftreten der Chromosomen so vor sich, daß das Chromatingerüst der Chromosomen in seiner typischen Form und Zahl und in seiner Spezifität bedingt durch die Spezifität des physikalisch-chemischen Systems der Zelle erscheint, sei es als Krystallisationsvorgang, kolloidale Fällung oder was sonst noch denkbar ist. Dies Chromosomengerüst, d. h. die sichtbaren Chromosomen, ist von solcher physikalisch-chemischer Beschaffenheit, daß es die als Gene bezeichneten spezifischen Substanzen in durch die beiderseitigen Eigenschaften bedingten Quantitäten (Zahl der Moleküle) in bestimmter Ordnung seiner Oberfläche einlagert, so für die Spezifität der Genversammlung in qualitativer und quantitativer Hinsicht sorgend.

Wie gesagt, handelt es sich zunächst nur um eine sehr generelle Vorstellung, die sich vielleicht im Detail zu der Adsorptionshypothese verdichten läßt. Dies ist aber nicht die einzige Möglichkeit. Die folgende Vorstellung hat vielleicht einige Vorzüge vor der vorgenannten. Nehmen wir etwa an, die Chromosomengrundsubstanz bestehe aus großen, vielleicht hochpolymeren Molekülen, in denen es ungesättigte Valenzen gibt, die Gene aber wären Stoffe, die diese Valenzen absättigen, was natürlich in einer feststehenden Molekülzahl geschieht. Auch unter diesem Bilde ließe sich die Bereitstellung der typischen Genquantitäten verstehen. Doch hat es, wie gesagt, zunächst keinen Zweck, sich an solchen Spezialvorstellungen zu versuchen, da zunächst dafür die Tatsachengrundlage fehlt. Eine solche Grundlage kann aber sehr wohl von rein genetischen Versuchen kommen. Ich komme nicht von dem Gedanken fort, daß es die Gesetze des crossing-over sind, die einmal hierhin führen werden, obwohl ja die meisten Genetiker glauben, daß sie bereits völlig durch die Annahme der spezifischen Distanz der Gene im Chromosom erklärt seien. Aber trotz des glänzend durchgeführten Nachweises durch Jennings (1923), daß alle mathematischen Konsequenzen dieser Theorie in den Tatsachen erfüllt sind, bleibt immer die Möglichkeit bestehen, daß es sich um irgendwelche Beziehungen zwischen Gen und Chromosomengrundlage handelt, deren mathematischer Ausdruck geometrisch

als Distanz dargestellt werden kann und deshalb auch zu allen Erwartungen führt, die für die Annahme der Realität der Distanz abgeleitet werden. Schon jetzt gibt es im Grenzgebiet der Drosophilaforschung auch Tatsachen, die in dieser Beziehung zu denken geben, z. B. die Abhängigkeit des Faktorenaustausches von der Temperatur und ihre vielen Komplikationen, die Verschiedenheiten an verschiedenen Stellen des Chromosoms, die sogenannten Austauschgene. Bis zu einem gewissen Punkte scheint Bonnier (1924) auch seine Überlegungen in dieser Richtung geführt zu haben, wenn er durch gewisse abnorme Austauschresultate bei Drosophila dazu geführt wird, nicht die Gene, sondern eine Genbasis (die wohl nichts anderes ist als unser Chromosomenskelett) verantwortlich zu machen. So betrachte ich die Lösung dieses schwierigen Problems durchaus nicht als hoffnungslos.

h) Die chemische Natur des Gens.

Es liegt keinerlei Notwendigkeit vor, den allgemeinen Erkenntnissen über die Wirkung der Gene dadurch noch eine spezielle Form zu geben, daß wir sie einer bestimmten chemischen Gruppe einordnen. Wenn jemand glaubt, daß damit nichts gewonnen sei, und daß man besser zunächst in dieser Frage Agnostiker bleibe, so ist dagegen nichts zu sagen. Demjenigen aber, dem es Befriedigung bereitet, eine Gedankenkette dadurch zu schließen, daß eine solche spezielle Vorstellung entwickelt wird, kann daraus auch kein Vorwurf gemacht werden, solange er sich des Hypothetischen seiner Anschauung bewußt ist. Tatsächlich haben schon sehr viele Autoren diesen Schritt getan, und immer wieder fiel ihr Auge auf die Gruppe der Enzyme und speziell der Autokatalysatoren[1]). Die allgemeinen Argumente dafür sind ja wohl bekannt. Es sind in der Hauptsache: 1. müssen die Gene Stoffe sein, die in winziger Menge außerordentliche Wirkungen entfalten; 2. müssen sie gleichzeitig sich selbst wieder erzeugen, was am besten als Autokatalyse aufgefaßt wird. Wir haben dann als spezielles Argument zugefügt, daß den verschiedenen Genquantitäten verschiedene Reak-

[1]) Es seien nur genannt, ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, Bateson, Beyerinck, Driesch, Godlewski, Guyer, Hagedoorn, Honing, Loeb, Moore, Muller, Ostwald, Robertson, Troland, Woltereck.

tionsgeschwindigkeiten proportional sind. Dies erlaubt zwar auch andere Schlüsse (da es erstens für alle Reaktionen praeter propter gilt, andererseits Reaktionsgeschwindigkeiten auch durch andere Faktoren, z. B. *H*-Ionenkonzentration typisch beeinflußt werden), verstärkt aber, den anderen Gründen für die Katalysatorennatur der Gene zugefügt, ihre Beweiskraft. Tatsächlich kennen wir von der Wirkung der Katalysatoren eine ganze Reihe von Gesetzmäßigkeiten, die, auf die Gene übertragen, das Verständnis ihrer Wirkung erleichtern.

Wir ordneten der Genquantität bisher eine bestimmte Reaktionsgeschwindigkeit zu. Das könnte so aufgefaßt werden, als ob wir uns wirklich nur eine einzige Reaktion vorstellten, deren Ablauf wir in Betracht ziehen. Natürlich ist davon in Wirklichkeit nicht die Rede, sondern es muß sich um ganze Reaktionsketten verwickeltster Natur handeln, die wir als eine Reaktion beschreiben, indem wir nur Ausgangspunkt und Endpunkt betrachten, die letzten Endes eben doch durch bestimmte Reaktionsgeschwindigkeiten miteinander verknüpft sind. Von der Enzym- (richtiger allgemein Katalysatoren-) hypothese ausgehend, können wir uns wenigstens in ganz allgemeinen Umrissen (siehe nächster Abschnitt) ein Bild machen, wie diese Reaktionsketten arbeiten. Ein Enzym reagiert z. B. nur mit einem bestimmten Substrat. So wird es möglich, daß bei Anwesenheit aller Gene trotzdem an verschiedenen Stellen nur bestimmte in Wirksamkeit treten. Die Reaktionsgeschwindigkeiten von Enzymreaktionen sind abhängig von Quantität und Qualität der beteiligten Komponenten und von den Bedingungen des Systems. Dadurch ist eine Serie von Variabeln gegeben, die vielerlei Abstufungen im Einzelfall im Rahmen der gleichen chemischenKonstitution des Einzelgens erlaubt, so daß die Möglichkeit der Entstehung von Mannigfaltigkeiten aus wenigen Grundbedingungen gegeben ist. In die gleiche Gruppe gehören solche Tatsachen, wie, daß das gleiche Enzym mit spiegelbildlich aufgebauten Körpern verschiedene Reaktionsgeschwindigkeiten bedingt; oder die Verschiedenheit der Temperaturkoeffizienten verschiedener Katalysen; ferner die Abhängigkeit von Reaktionsgeschwindigkeiten von der Viskosität des Lösungsmittels; ferner die Erscheinung, daß bei identischem Katalysator und Substraten verschiedener Umgebung, verschiedene Reaktionsprodukte

erzeugt werden können. Diese und viele andere Verhältnisse[1]) zeigen eben, daß gerade die Katalysatoren besonders viele Eigenschaften besitzen, die wir vom Gen verlangen müssen. Es hat nicht viel Zweck, dies weiter auszuführen; ich möchte nur einigen Kritikern der Hypothese (Laien in der physikalischen Chemie wie ich selbst) gegenüber bemerken, daß ich eine Reihe von führenden Biochemikern physikalisch-chemischer Richtung die Frage vorlegte, ob sie eine bestimmte Körpergruppe bezeichnen könnten, für die die Forderungen, die wir an ein Gen stellen müssen, möglichst erfüllt sind, unbedenklich antworteten: Enzyme.

Ein wichtiger Punkt, über den bestimmte Vorstellungen entwickelt werden müßten, ist endlich: wie treten die in den Chromosomen gelegenen und während der Kernruhe wohl auch im Kernsaft kolloidal enthaltenen Gengruppen mit ihren Substraten in Reaktion. Diffundieren sie durch die Kernmembran, oder ist ihr primäres Substrat im Kern und nur die ersten Reaktionsprodukte diffundieren oder gelangen sie nur während einer Kernteilung ins Plasma? Es gibt bis jetzt kaum Anhaltepunkte, diese Fragen zu beantworten, es seien denn solche Ergebnisse der Entwicklungsmechanik, die zeigen, daß der Moment der Auflösung des Keimbläschens im Ei verbunden ist mit dem Auftreten neuer Determinierungsstoffe. In diesem Fall wenigstens dürften nicht diffusible Reaktionsprodukte aus dem Kern frei werden. Zu weiteren Einzelvorstellungen können wir vorderhand nicht kommen.

---

[1]) Siehe die umfangreiche Bearbeitung des Tatsachenmaterials in C. Oppenheimer: Die Fermente und ihre Wirkungen. Leipzig: Thieme 1924.

2. Die abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten.

Gegeben das Ausgangsglied unserer Kette, die spezifischen Quanten der Gene, die eine Determinierungsreaktion von einer ihrer Quantität proportionalen Geschwindigkeit katalysieren, so erscheint als das zweite Hauptglied der die Vererbungsvorgänge erklärenden Kette, das System der mit bestimmten Geschwindigkeiten nebeneinander verlaufenden und dadurch zeitlich genau koordinierten Reaktionen, die die geordnete Entwicklung bedingen. Diesem System müssen wir nunmehr unsere Aufmerksamkeit zuwenden. Es ist klar, daß wir dabei mit dem Hauptproblem der Entwicklungsmechanik, dem Determinationsproblem in engste Fühlung kommen und so ist es unsere erste Aufgabe zu versuchen, uns aus der Fülle der verwickelten und oft so widerspruchsvollen Tatsachen der Entwicklungsmechanik ein allgemeines Bild herauszuschälen, so wie es uns im Rahmen unserer Gesamtanschauungen sichtbar erscheint.

A. Allgemeine Entwicklungsphysiologie im Rahmen der Theorie.

Es ist wohl nicht nötig, besonders ausführlich auf die beim normalen Geschehen stets zu beobachtende genaue zeitliche Bedingtheit aller Entwicklungsvorgänge hinzuweisen. Schon der Anfänger, der etwa die Entwicklung eines Seeigels oder Frosches beobachtet, bemerkt, daß bei gleichen äußeren Bedingungen die Entwicklungsvorgänge bis in solche Einzelheiten, wie etwa die Teilphasen einer bestimmten Zellteilung in ihrem zeitlichen Ablauf für alle Individuen identisch festgelegt sind, eine Grundtatsache, die ihren äußeren Ausdruck darin findet, daß die Embryologen imstande sind, für die einzelne Art Normentafeln der Entwicklung aufzustellen. Ich habe schon einmal diese raumzeitliche Typisierung der Entwicklung mit der Herstellung einer Maschine, etwa eines Automobils, in Serienfabrikation auf dem laufenden Band verglichen, wobei auch jedes Glied in bestimmter Reihenfolge zu bestimm-

ter Zeit, an bestimmtem Ort, mit bestimmter Geschwindigkeit eingefügt wird. Man könnte diesen Vergleich — der natürlich wie alle Vergleiche versagt, sobald man ihn zu genau durchführt — noch weiterführen und darauf hinweisen, daß bei solcher Fabrikation erst die groben Teile, der Rahmen versammelt wird, dem dann immer feinere und feinere Einzelheiten zugefügt werden. Wie gesagt, nehmen wir diese elementare Tatsache als gegeben an.

a) Aktivierung der Reaktionen und Promorphologie des Eies.

Wenn die Entwicklungs- und Determinationsvorgänge in einem System von nach Geschwindigkeiten abgestimmten Reaktionsabläufen bestehen, so verlangt es das Wesen solcher Koordination, daß der Beginn der Reaktionsabläufe genau festgelegt ist. Und wenn es die als Gene bezeichneten Substanzen sind, die die betreffenden Reaktionen katalysieren, dann muß der Ausgangspunkt der Reaktionskette eine Aktivierung der Gen-Enzyme sein. Wenn wir uns nun fragen, an welchem Punkt des Lebenscyklus diese Aktivierung stattfindet, so ist es der nächstliegende Gedanke, daß dieser Punkt mit dem Anfang der Entwicklung durch Zellteilung, also mit dem Befruchtungs- resp. Parthenogenesereiz zusammenfällt. Tatsächlich ist dies, wie beschreibende und experimentelle Embryologie gezeigt haben, nicht oder doch nur teilweise der Fall. Denn es gibt determinierende Entwicklungsvorgänge, die von der Furchung unabhängig sind, solche, die gar nicht oder nur teilweise von der Befruchtung beeinflußt werden, und wieder andere, die wohl mit dem Zellteilungsrhythmus synchron gehen. Wir müssen somit zunächst die verschiedenen bekannten Typen auf den Zeitpunkt der Aktivierung der Reaktion untersuchen.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der erste Determinierungsvorgang in der Entwicklung in der Herstellung und richtigen Verteilung chemisch-differenter Materialien besteht, die die Grundlage für die Verschiedenheit der späteren Organentwicklung darstellen. J. Huxley (1924) hat dies in einem sehr lesenswerten Aufsatz als Chemodifferenzierung bezeichnet. Diese Chemodifferenzierung ist es, die gewöhnlich als eine Tätigkeit des Eiprotoplasmas bezeichnet wird, und deren Vorhandensein den alten Streit über die Teilnahme des Protoplasmas an der

Vererbung hervorgerufen hat[1]). Die Schwierigkeiten, die die großen Verschiedenheiten im normalen wie experimentell beeinflußten Geschehen je nach der Wahl des Materials hervorriefen, sind heutzutage wohl nur zu überwinden, wenn man sich darüber klar wird, daß es sich bei den verschiedenen Typen darum handelt, daß zusammenarbeitende parallele, aber voneinander unabhängige Reaktionsabläufe in den ververschiedenen Fällen zeitlich gegeneinander verschoben sind, bis zur maximalen Verschiebung von einer Generation. Diese Verschiebungen sind natürlich der Ausdruck der verschiedenen zeitlichen Lage des Aktivierungspunktes der betr. Reaktion, wie sich sogleich zeigen wird.

Vielleicht ist es gut, zunächst einmal das Wesen der Chemodifferenzierung in ihrer Unabhängigkeit von den Furchungsteilungen an einem bekannten Beispiel zu illustrieren, nämlich der Bildung der formativen Stoffe im Ei des Annelids Chaetopterus nach Lillies bekannten Untersuchungen[2]). An diesem Ei werden mit Deutlichkeit in der normalen Entwicklung die folgenden Phasen in der Ausbildung und Verteilung der formativen Stoffe unterschieden. Bereits in der Ovocyte wird über die Polarität des Eies, also über die zukünftige Körperachse entschieden: das freie Eiende wird zum animalen Pol, das angeheftete zum vegetativen. Das heißt also, daß eine definitive Schichtung formativer Stoffe schon stattfindet, die durch die Richtung des „Säftestroms" zwischen mütterlichem Organismus und Ei gegeben ist. Gleichzeitig werden bestimmte sichtbar verschiedene Stoffe im Ei gebildet und in bestimmter Weise angeordnet, Stoffe, von denen sich dann in der späteren Entwicklung zeigen läßt, daß sie die notwendige Grundlage für die Entstehung bestimmter Organsysteme bilden. Es ist dies vor allem ein Ektoplasma und ein Entoplasma, die bis zur Zeit der Reifeteilung eine ganz typische

[1]) Siehe vor allem die Diskussion Boveri-Godlewski.

[2]) Wenn wir im folgenden uns auf die bekannten Resultate der klassischen Entwicklungsmechanik beziehen, so ist von einer Einzelaufzählung der betreffenden Arbeiten im Texte wie Literaturverzeichnis abgesehen. Man findet sie zitiert in der älteren Darstellung von Heider (s. Korschelt-Heiders Lehrbuch), in den Lehrbüchern von Maas und Jenkinson, in den neusten Bearbeitungen von Conklin und E. B. Wilson, den Zusammenfassungen von Penners und Mangold und in den neuen Arbeiten der Schleipschen Schule.

Anordnung im Ei finden. Die zweite Phase beginnt mit der Auflösung des Keimbläschens zur ersten Reifeteilung. Diese Auflösung bedingt eine neue Verteilung der organbildenden Stoffe, die, unter Beibehaltung der schon festgelegten Polarität, nunmehr so angeordnet werden, wie sie sich nachher bei Ausbildung des Embryos vorfinden. Es findet also die Lokalisation der organbildenden Stoffe statt, zu denen noch Derivate des sich auflösenden Keimbläschens hinzukommen. Die dritte Phase ist die Befruchtung, die in diesem Fall aber (in Gegensatz zu anderen Objekten) keinen Einfluß auf die Lokalisation der organbildenden Stoffe ausübt. Als vierte Phase folgen die Furchungsteilungen, durch die aber nichts Nennenswertes in der Lokalisation gegenüber dem ungefurchten Ei geändert wird, dessen Regionen genau denen der späteren Trochophora entsprechen. Die letzte Phase ist dann die der Differenzierungsvorgänge mit Hilfe von Zellflächen, also Faltungen, Einstülpungen usw. Lillie erreichte es nun bekanntlich durch Chlorkaliumzusatz zum Seewasser, daß die Eier sich nicht furchten, trotzdem aber die Prozesse der Chemodifferenzierung durchliefen: ein Teil des Ektoplasmas strömte zum animalen Pol und sammelte sich dort an. Ein anderer Teil blieb am vegetativen Pol, wo sich typischerweise daraus der Pollappen bildet. Dann wuchs das Ektoplasma typisch über das Endoplasma hinweg wie bei normaler Gastrulation. Dann entwickelten sich Cilien auf der ektoplasmatischen Oberfläche wie bei einer normalen Larve. Oft verlängerte sich das Ei sogar zur Form einer Trochophoralarve, und es erscheinen sogar Vakuolen in der Region, in der sie normalerweise in den Prototrochzellen auftreten. Es bildet sich aber nie ein Apikalorgan, Mund, Anus, Coelom, Segmentierung (siehe Abb. 26).

Wenn wir nun dieses Beispiel zum Ausgangspunkt nehmen[1]), so tritt uns als erstes Teilphänomen die Festlegung der Hauptachsen des späteren Embryo im Ei entgegen, die sogenannte Promorphologie des Eies. Dabei zeigt es sich, daß die Hauptachse bestimmt wird durch eine Lagebeziehung zum mütterlichen Organismus, durch die Festheftung

[1]) Dies Beispiel ist nicht etwa gewählt, weil wir es für das einfachste halten oder für das für die Gesamtheit der Fälle typische, sondern weil es eine beträchtliche Zahl von Teilphänomenen in klarer Weise im gleichen Objekt vereinigt.

des jungen Eies im Eierstock. In der Tat ist dies für zahlreiche Fälle bekannt geworden, und wenn es vielleicht nicht für alle Eier gilt, so ist es doch für viele typisch, daß die Polarität durch eine Lagebeziehung zum mütterlichen Organismus gegeben ist. Erst jüngst konnte SCHLEIP wieder für das Ascariseі zeigen, daß der vegetative Pol des Eies der An-

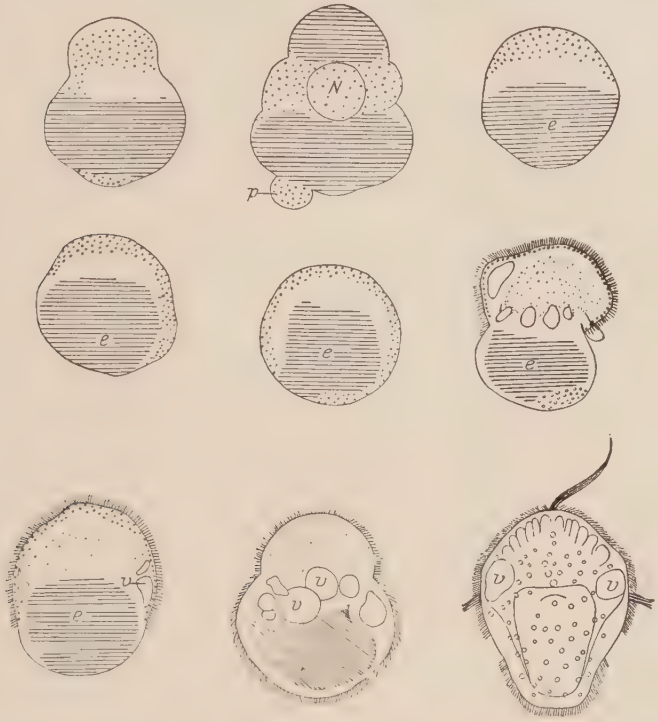


Abb. 26. Differenzierung ohne Furchung, r.u. normale Trochophora. Nach LILLIE aus WILSON.
e Entoplasma, *p* polares Ektoplasma, *v* Vakuolen, *N* Kern.

heftungszelle des jungen epithelialen Eis an der Rhachis entspricht. Noch typischer ist das beim Insektenei der Fall, wo das Vorderende des zukünftigen Individuums durch das Vorderende des Eies nach seiner Lage in der Eiröhre festgelegt ist. Bei solchen Eiern also, bei denen die Polarität zu so früher Zeit schon fixiert ist, ist es nicht nötig, vom Ei selbst bedingte Determinationsvorgänge für die promorphologische Differenzierung anzunehmen; sie gehört vielmehr noch zum Determinationskomplex des mütterlichen Organismus, dessen Ovarialstruktur

die Entscheidung fällt. Was dann im einzelnen stofflich die Polarität bedingt, ist für unsere allgemeinen Erörterungen von untergeordneter Bedeutung; daß es nicht die groben sichtbaren Plasmaeinschlüsse sind, ist in vielen Zentrifugierexperimenten gezeigt, so daß Boveri wie Driesch die Polarität einer Ultrastruktur des Plasmas zuschrieben; aber auch Boveri muß sich im einzelnen wenigstens als Bild die Polarität wie eine geordnete Schichtung vorstellen[1]). Die Verhältnisse des Insekteneis mit seinen polaren Nährzellen und dem sichtlichen von diesen ausgehenden Ernährungsstrom (Korschelt) lassen eine materielle Schichtung in der Richtung dieses Stroms als die einfachste Vorstellung erscheinen, vielleicht noch besser in der mehr physiologischen Fassung Childs eines Achsengefälles der Stoffwechselintensität. Wesentlich schwerer ist es allerdings, sich auch die Festlegung der Bilateralität, die im Insektenei auch schon so früh fixiert ist, einfach vorzustellen, wenn es auch wahrscheinlich ist, daß der Vorgang von prinzipiell gleicher Natur ist wie die Festlegung der Polarität. Für unsere jetzigen Erörterungen ist aber der entscheidende Punkt der, daß die Vorgänge, die zur promorphologischen Sonderung in einem Ei vom Typus des Insekteneis führen, durch den Bau des Eierstockes bedingt sind, also durch den mütterlichen Organismus.

Für die uns hier beschäftigende Frage des Zeitpunkts der Aktivierung der Genreaktion, die zu diesem Teilprozeß der Entwicklung gehört, er-

[1]) Die entscheidenden entwicklungsmechanischen und embryologischen Tatsachengruppen auf diesem Gebiet sind die folgenden: 1. Außer den schon erwähnten Fällen des Insekteneis gibt es solche, in denen die vom mütterlichen Organismus hergestellten Eikapseln genau die Form des zukünftigen Embryos festlegen (Chimära nach Dean), obwohl das Ei selbst nur oval ist. In diesem Fall muß natürlich die Promorphologie des Eis genau der der Kapsel entsprechen und auch vom mütterlichen Organismus bedingt sein. 2. Die alten Versuche von Gurwitsch, Lyon, Morgan, Boveri usw haben gezeigt, daß man die sichtbaren Plasmadifferenzierungen durch Zentrifugieren ganz falsch zur Achse verteilen kann und trotzdem die normalen promorphologischen Beziehungen bestehen bleiben. Diese sichtbaren Einschlüsse bedingen also nicht die Achse, sondern werden selbst normalerweise durch die andersartig bedingten Achsen angeordnet. Die Polarität ist also eine Eigenschaft der protoplasmatischen Grundsubstanz, deren Schichtung nicht grobstofflich, sondern chemisch sein muß. Die Literatur zu diesen Problemen findet man in den oben angeführten Schriften.

gibt sich daraus das Folgende. In den Fällen der promorphologischen Determinierung des Eierstockeies gibt es drei Möglichkeiten der Verursachung der determinierenden Vorgänge. 1. können in dem Eikern Gene enthalten sein, die bereits im Eierstock aktiviert werden und die betreffende Reaktion hervorrufen, die als Polarisierung erscheint. 2. kann die Polarisierung völlig von den Genen des Mutterorganismus bedingt sein, die die Form und Lage der Ovarialelemente bestimmt, wie die chemischen Wechselbeziehungen zwischen Eizelle und Mutterorganismus, die wir vorher als Säftestrom bezeichneten. Die polarisierte Eistruktur hätte dann gar nichts mit Genen der Eizelle zu tun, sondern wird dem Ei aufgedrückt als Folge der Wirkung der die Ovarialstruktur bedingenden mütterlichen Gene. Der Aktivierungspunkt wäre also eine Generation rückwärts verlegt und fiele zusammen mit der Aktivierung aller Gene der definitiven Gestaltung (bei der Befruchtung). 3. könnte die Polarisation eine rein cytoplasmatische Eigenschaft sein, die überhaupt nichts mit den Genen des Kerns zu tun hat. Diese dritte Möglichkeit nun kann heute wohl als erledigt betrachtet werden. Alle Forscher, die unter Kenntnis sowohl von Entwicklungsmechanik wie Vererbungslehre sich neuerdings über dieses Problem geäußert haben (Boveri, Wilson, Morgan, Conklin usw.) stimmen darin überein, daß alle Tatsachen zu dem Schluß zwingen, daß die Chromosomen ebensoviel Anteil an der Bestimmung der sogenannten präformierten oder cytoplasmatischen Charaktere nehmen, wie an allem anderen (E. B. Wilson). Tatsächlich wissen wir ja heute, daß bestimmte Eicharaktere, die mit der Promorphologie des Eies zusammenhängen, nicht nur vererbt werden, sondern sogar mendeln, also von einzelnen Genen bedingt werden. Wir erwähnten schon die Fälle, in denen vom Mutterorganismus gelieferte Eihüllen genau die Polaritätsverhältnisse des Eies widerspiegeln (Insekten-, Chimära). Solche Eihüllen haben bekanntlich sehr feine Struktureigentümlichkeiten, z. B. in Oberflächenskulptur, Farbe, Struktur der Mikropyle, die bei nahe verwandten Formen erblich verschieden sind, und für manche davon kennen wir den Erbgang. Toyama machte ausgedehnte Studien über die Vererbung von Eicharakteren beim Seidenspinner. Dabei handelt es sich sowohl um morphologische Charaktere der Eischale, die vom mütterlichen Organismus stammt (z. B. Spindel-

form, dicke gerunzelte Schale, glatte durchsichtige Schale, ovale Form), als auch um Färbungen des Eidotters, die vor der Befruchtung auftreten. (Auch Färbungen der Serosa wurden studiert, die aber von Furchungszellen stammt und uns hier nicht interessiert.) In allen diesen Fällen wurde eine einfache Mendelsche Vererbung festgestellt, die natürlich um eine Generation verschoben ist, wenn man die übliche Generationenbezeichnung gebraucht. Wird ein Weibchen einer Rasse mit spindelförmigen Eiern von einem Männchen einer Rasse mit normalen Eiern befruchtet, so legt es natürlich spindelförmige Eier, die ja zur Zeit der Befruchtung schon fertig sind. Nennt man diese F_1, dann ist der Mendelfall um eine Generation verschoben. Nennt man aber, was korrekt ist, erst die Eier dieser F_1-Generation die F_1-Eier, dann haben wir einen gewöhnlichen Mendelfall[1]). Was uns daran interessiert, ist die Tatsache, daß Eigenschaften der Eischale wie des Eidotters mendeln, also von Genen bedingt sind.

Unserer eigentlichen Erörterung kommt aber ein zweiter Fall noch viel näher, die Vererbung der Rechts- und Linkswindungen von Schneckenschalen, die Sturtevant auf Grund von Versuchen von Boycott und Diver analysierte. Es ist schon lange bekannt (Kofoid und Conklin), daß schon im Beginn der Schneckeneifurchung Rechts- oder Linkswindung feststeht, und es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß sie die Folge einer Struktur, also promorphologischen Anordnung im unbefruchteten Ei ist. So ist es nicht erstaunlich, daß ein jedes Individuum nur Nachkommen seiner eigenen Windungsart erzeugt, von welcher Form auch das befruchtende Spermium stammen mag. Wir haben also wieder eine Verschiebung um eine Generation im Vererbungsgeschehen, weil es sich um einen Charakter des unbefruchteten Eies

[1]) Diese Befunde Toyamas haben infolge seiner schwer verständlichen Darstellung viele Mißdeutungen erfahren. Nach der neuesten Klärung durch Tanaka (Genetics 9, 1924) liegen folgende Erscheinungen vor, die zum Teil gemischt auftreten können. Erstens gibt es Erbeigenschaften der Eischale und des Eidotters, die einfach mendeln, natürlich mit der erwähnten Verschiebung um eine Generation. Zweitens gibt es Farben der Serosa, also einer embryonalen Zellhaut, die einfach mendeln, und drittens gibt es Farben der gleichen Membran, die vom mütterlichen Eiplasma abhängen, somit sich wie Eicharaktere verhalten. Siehe später Abb. 28.

handelt. Im übrigen verläuft der Fall wie ein gewöhnlicher Mendelfall. Diese Beispiele zeigen nun klar das Folgende: 1. Es gibt Eicharaktere des unbefruchteten Eis, die einfach mendeln, also von typischen Genen bedingt sind. 2. Darunter finden sich auch Charaktere, die ins Gebiet der Promorphologie der Eistruktur gehören, also zur Chemodetermination des künftigen Individuums. 3. Unter den fraglichen Genen sind solche, die sicher dem mütterlichen Genschatz angehören (Schalencharaktere) und solche, von denen es nicht feststeht, ob sie im Eikern lokalisiert sind. Für die Frage des Zeitpunktes der Aktivierung der entscheidenden Reaktion bieten die Gene der ersteren Art kein weiteres Problem, denn es sind die Gene, die die Einzelstruktur und Funktion der inneren Geschlechtsorgane bedingen, also Gene der gleichen Kategorie wie die für alle anderen Außeneigenschaften des fertigen Organismus. Ob aber die Gene, die die promorphologischen Eigenschaften des Eiplasmas bedingen, dem Eikern selbst angehören, ist eine Frage, die sich zunächst nicht definitiv entscheiden läßt. Die meisten Autoren, die dies Problem neuerdings diskutiert haben (Boveri, Morgan, Conklin, Sturtevant, Wilson), scheinen es als selbstverständlich zu betrachten, daß es sich um Gene im Kern der jungen Ovocyte handelt. In diesem Fall wäre also eine Aktivierung etwa am Schluß der synaptischen Vorgänge anzunehmen. Mir scheint es allerdings, daß die gesamte Promorphologie des Eies in den meisten Fällen zum Determinationskomplex des mütterlichen Organismus gehört und dem Ei sozusagen passiv dadurch aufgeprägt wird, daß stoffliche Beziehungen zwischen den mütterlichen Organen und der heranwachsenden Eizelle eine gegebene Richtung haben. Die Hauptachse würde also etwa durch die Richtung des Säftestroms bestimmt, die durch die Anheftungszelle des epithelialen Eies oder die Lage von Nährzellen gegeben ist. Bilateralität könnte die gleiche Ursache haben, oder, etwa beim Insektenei, durch Formverhältnisse der Eiröhre bedingt sein, so daß alles in allem nur physikalische oder chemische Konsequenzen von Eigenschaften des mütterlichen Organismus vorliegen. Für diese Auffassung spricht übrigens auch der alte Versuch von Born, der Froscheier zur Entwicklung in abnormaler Lage zwang. Das Eimaterial ordnete sich dann anders an, und eine neue Polarität wurde entsprechend der neuen Lage ausgebildet. Die Polarität erweist sich also

hier durch richtunggebende Außenbedingungen bestimmt, vergleichbar dem genannten Säftestrom. Natürlich ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß bei verschiedenen Objekten die promorphologischen Verhältnisse zu verschiedenem Zeitpunkt festgelegt werden, somit in einem Fall die Wirkung mütterlicher Gene, in andern die von Genen der Eizelle vorliegen.

Wir haben bisher von einer Aktivierung der Gene zu einem bestimmten

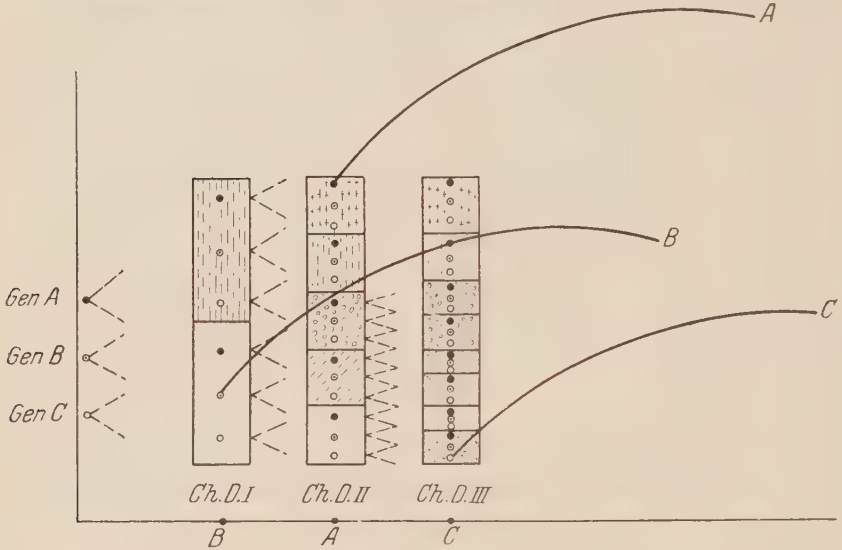


Abb. 27. Schema für den Begriff der Genaktivierung.

Zeitpunkt der Ovogenese gesprochen, mit der die Reaktionsketten eingeleitet werden, die nun in dem gegebenen physikalisch-chemischen System mit notwendiger Ordnung ablaufen müssen. Was sollen wir uns nun konkret unter dieser Aktivierung vorstellen? Sollen wir etwa glauben, daß die Gene bis dahin durch irgendwelche Hemmungen am Beginn ihrer katalytischen Wirkung verhindert wurden und daß diese Hemmungen mit jenem Moment wegfallen? Mir scheint die richtige Vorstellung etwa folgende zu sein (siehe Abb. 27): Wenn die Gene Katalysatoren sind, so sind sie nach dem berühmten Bild Fischers Schlüsseln zu vergleichen, die nur in ein bestimmtes Schloß passen, d. h. ihre katalysierende Wirkung kann nur dann beginnen, wenn das spe-

zifische Substrat vorliegt, auf das sie eingestellt sind. Wenn wir also uns drei Gene A, B, C vorstellen, so sind sie jederzeit reaktionsfähig, sobald das richtige Substrat vorliegt. Durch den erwähnten Säftestrom mag nun das erste solche Substrat geliefert werden, was im Schema so ausgedrückt ist, daß zum Zeitpunkt Ch. D. I das Eiplasma (die vertikalen Rechtecke) aus zwei verschiedenen Substanzen besteht. Mit der einen, der unteren, kann das Gen B und nur dieses reagieren, und somit ist jetzt der Zeitpunkt seiner Aktivierung da, die B-Reaktion beginnt. Zum nächsten Zeitpunkt Ch. D. II ist die Chemodifferenzierung, sei es durch den mütterlichen Säftestrom, sei es durch Reaktionsprodukte der B-Reaktion, soweit fortgeschritten, daß 5 verschiedene Substrate vorliegen, von denen wieder nur eines das richtige Schloß für den Katalysator A ist, und somit wird jetzt die A-Reaktion aktiviert. Entsprechend ist ein dritter Zeitpunkt Ch. D. III angenommen, an dem nun 8 verschiedene Substrate vorliegen, von denen wieder eines dem Gen C adäquat ist, das damit aktiviert wird.

Dieser allgemeinen Vorstellung sollte man vom physikalisch-chemischen Standpunkte noch zufügen, daß eine Voraussetzung der Reaktion die ist, daß entweder der Katalysator durch die Kernmembran ins Plasma diffundiert oder umgekehrt der Substratstoff in den Kern. Es mag nun dialysierbare Gen-Katalysatoren geben und andere, die nicht dialysieren und daher erst bei Kernauflösung zu ihrem Substrat gelangen können. Dies gibt natürlich eine weitere Abstimmungsmethode für die Aktivierungszeitpunkte und zugleich auch die Beziehungen zum Keimbläschensprung und den Furchungsteilungen, die zu beachten wären, wollte man es unternehmen, den Gedankengang in seinen letzten Konsequenzen auszuspinnen.

b) Die Bereitung der formbildenden Stoffe.

Als zweite Phase der erblich festgelegten Differenzierungsvorgänge sahen wir in dem Ausgangsbeispiel, dem Chaetopterusei, die Produktion der organbildenden Stoffe; sie ist auf das engste verknüpft mit der dritten Phase, der typischen Lokalisation dieser Stoffe, die bis zum Furchungsbeginn bei diesem Beispiel vollendet war. Die nächste Phase ist dann die Furchung, deren Beziehungen zur Lokalisation der organ-

bildenden Stoffe durch die Differenzierung ohne Furchung beleuchtet wurde. Als erster, wichtiger Schritt der Chemodifferenzierung wurde also die Produktion der organbildenden Stoffe erkannt. Organbildende Stoffe sind Bestandteile des Protoplasmas, deren Anwesenheit zur Ausbildung bestimmter Organsysteme nötig ist. Vom Standpunkt des Vererbungsgeschehens aus bedeutet ihre Herstellung die Lieferung verschiedener chemischer Substrate, in denen, resp. mit denen die von den Genen katalysierten Reaktionen verlaufen, die die ersten entscheidenden Entwicklungsschritte bedingen. Da in allen Zellen die gleichen Gene vorhanden sind, so wird durch das Vorhandensein eines verschiedenen chemischen Substrats nicht nur die Aktivierung der Gene vollzogen, sondern auch die Art der von den Genen katalysierten Reaktionen verschieden und damit spezifisch, ohne daß eine erbungleiche Teilung nötig ist; somit ist die Vorbedingung für den spezifischen Ablauf der ersten Entwicklungsvorgänge, der groben Zerlegung des Keims in Körperteile und Organanlagen, gegeben. Diese organbildenden Stoffe (richtiger vielleicht die chemischen Substrate der Bildung des Organismus im Rohen genannt) sind bekanntlich in vielen Fällen als sichtbare Strukturen, Eibezirke verschiedener Färbung, Lichtbrechung, Dichtigkeit usw. nachweisbar, wobei es gleichgültig ist, daß wahrscheinlich die sichtbaren Körnchen, Pigmente, Dotterkugeln, nur die Lage der organbildenden Stoffe anzeigen, ohne sie selbst zu sein, wie zahlreiche Experimente bekanntlich bewiesen haben. Es ist ferner sicher, daß sie in allen Eiern vorhanden sind, und daß sie im Verlauf der Entwicklung der Eizelle sich, und zwar mit verschiedener Geschwindigkeit bei verschiedenen Objekten, ausbilden. Endlich steht fest, daß der Ausbildung teils parallel, teils ihr folgend eine bestimmte Verteilung, die Lokalisation der Stoffe, stattfindet, deren Einzelheiten den Hauptinhalt entwicklungsmechanischer Literatur einiger Jahrzehnte bildete. Betrachten wir nun diese Teilprozesse immer wieder unter dem Gesichtspunkt der Vererbung.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Bildung der organbildenden Stoffe, die wir auch mit Huxley als primäre Chemodifferenzierung bezeichnen können, während der Wachstumsperiode der Eizelle, also zwischen Abschluß der synaptischen Phänomene und der Reifeteilung, erfolgt. Die heute herrschende Anschauung, daß diese Bildung

unter dem Einfluß des Kerns erfolgt, wird wohl kaum angezweifelt werden können. So erhebt sich nur die Frage, ob die chemischen Vorgänge, die zur Bildung dieser Substanzen führen, ebenso wie andere Determinierungsvorgänge von Genen katalysiert werden. Irgendwelche entscheidende Experimente liegen bis jetzt darüber nicht vor, obwohl sie vielleicht ausführbar sind. A priori ist allerdings noch eine andere Möglichkeit denkbar. Es könnte sein, daß der Kern der Eizelle außer den in den Chromosomen lokalisierten Genen noch andere Bestandteile, sei es in den Chromosomen oder außerhalb, enthielte, deren Aufgabe ausschließlich die Bereitung der formbestimmenden Stoffe wäre. Es ist müßig, darüber zu streiten, welche Alternative richtig ist, da sie nur durch ein geeignetes Experiment entschieden werden kann. Es scheint mir aber einfacher zu sein, auch für diese Vorgänge die Wirkung besonderer Gene anzunehmen, da ja schon Gene bekannt sind, die den Chemismus der Eisubstanz beeinflussen (s. o.).

Wenn wir die cytologisch zu beobachtenden Vorgänge betrachten, die sich in der Eizelle zwischen Synapsis und Reifeteilung abspielen, so können wir wohl folgende Tatsachen von allgemeiner Gültigkeit im allgemeinen feststellen: es werden erstens im Protoplasma die Nährstoffe abgelagert, die generell mit dem Ausdruck Dotter bezeichnet werden. Es werden zweitens die formativen Stoffe gebildet, die nicht direkt unterscheidbar sind, aber oft durch besondere Anordnung Form oder Farbe und chemische Reaktion (Vitalfärbung) der groben körnigen oder tropfigen Einlagerungen erkennbar werden. An der Bildung dieser „deutoplasmatischen" Produkte nimmt der Kern einen hervorragenden Anteil, ohne daß im einzelnen seine Beziehung zur Dotterbildung resp. Chemodifferenzierung auseinandergehalten werden kann. Nur zu einem Zeitpunkt ist dies möglich, nämlich in den Fällen, in denen bei Auflösung des Keimbläschens zur 1. Reifespindel der nach Bildung der Chromosomen übrigbleibende Rest des Keimbläschens sich als ein bestimmter organbildender Stoff erweist (Anneliden, Lillie, Tunicaten, Conklin). In diesem Fall können wir mit Sicherheit schließen, daß ein organbildender Stoff im Kern gebildet wurde und vielleicht nur deshalb nicht ins Plasma gelangte, weil er nicht dialysierbar ist. Man könnte daraus vielleicht auch schließen, daß die anderen organbildenden Stoffe ebenfalls

im Kern gebildet wurden, aber dialysierbar waren. Die außerordentlich komplizierten chemischen Vorgänge im Keimbläschen, die ihren bekannten morphologischen Ausdruck in den kaleidoskopisch wechselnden Strukturveränderungen finden, die seit RÜCKERT und CARNOY bis auf den heutigen Tag die Aufmerksamkeit der Cytologen immer wieder festhalten, beständen demnach (neben der Dotterbereitung) in der Fabrikation der organbildenden Stoffe, die dann zum Teil ins Plasma diffundieren, zum Teil im Kern bis zu seiner Auflösung verbleiben. Das, was man im Keimbläschen als Trophochromatin bezeichnete und was zu so vielen Diskussionen und Theorien Anlaß gab, wären demnach hauptsächlich die Vorstufen in der Bildung der organbildenden Stoffe. Diese Auffassung (die von meinen früheren Ideen des Kerndualismus abweicht, resp. sie in anderer Richtung weiterführt) erfährt noch eine besondere Stütze durch die merkwürdigen Vorgänge, die von BLOCHMANN, HEGNER, BUCHNER im Insektenei beschrieben sind. Hier bilden sich sekundäre Kernbläschen im Zusammenhang mit dem Kern aus Körnchen, die teils direkt vom Kerne stammen, teils aber auch wohl nicht; die sich ganz wie Kerne (aber ohne Chromosomen) verhaltenden Bläschen verteilen sich im Plasma und werden schließlich hier aufgelöst. Auch die neuen Befunde von KOCH über die eigenartigen Stoffaustauschverhältnisse zwischen Keimbläschen und Plasma im Chilopodenei sollten genannt werden. Solche Vorgänge werden allgemein mit der Dotterbildung in Zusammenhang gebracht. Ist es nicht wahrscheinlicher, daß wir hier die Entstehung formbildender Stoffe im Kern als Reaktionsprodukt bestimmter Gene und ihre Auslieferung an das Plasma in diffusibler Form vor uns haben?

Ist dem so, dann ist der Aktivierungspunkt der betreffenden Gene wohl am Ende der Synapsis gelegen und die normale Geschwindigkeit der betreffenden Reaktionen eine solche, daß sie mit der Reifeteilung zu Ende geführt sind. Eine bestimmte Reihenfolge im Auftreten der betreffenden Stoffe, also die Folge richtig abgestimmter Reaktionsgeschwindigkeiten, können wir wohl auch aus der charakteristischen, aber in Einzelfällen verschiedeneren Seriierung der sichtbaren morphologischen Veränderungen im Eiplasma erschließen, ohne sie im Augenblick weiter analysieren zu können.

c) Die Lokalisation der formbildenden Stoffe.

Das nächste und wichtigste Phänomen, das die erste Periode der Chemodifferenzierung zum Abschluß bringt, ist die Verteilung der organbildenden Stoffe auf bestimmte Regionen des Eies, also ihre Lokalisation. Bekanntlich stellen die Tatsachen und Probleme dieser Lokalisation einen der Hauptgegenstände entwicklungsmechanischer Forschung bis in die neueste Zeit dar, dessen erschöpfende Behandlung nicht hierher gehört. Die außerordentliche Fülle experimenteller Arbeit hat aber das Problem so weit geklärt, daß es heute möglich ist, eine allgemeine Formulierung zu geben, die die Tatsachen unseren allgemeinen Gedankengängen einfügt. Wenn man all die verschiedenen bekannt gewordenen Fälle überblickt, so läßt sich vielleicht zunächst folgendes Allgemeine feststellen: 1. Die Lokalisation erfolgt mit einer bestimmten für den Einzelfall festgelegten Geschwindigkeit; 2. Diese Geschwindigkeit kann der der Bildung der organbildenden Stoffe konform sein, also der Prozeß mit der Fertigstellung des Eies abgeschlossen sein; 3. Die Lokalisationsgeschwindigkeit kann aber auch eine geringere sein, so daß sich die Lokalisationsvorgänge bis in die früheren Entwicklungsstadien hinein erstrecken; 4. Die Lokalisationsvorgänge können ohne jede weitere Anregung ablaufen; 5. In anderen Fällen bedarf es der Anregung durch die Auflösung des Keimbläschens und durch die Befruchtung, um die Vorgänge zu Ende zu führen; 6. Die einmal vollzogene Lokalisierung kann eine mehr oder minder definitive sein; dieser letztere Punkt stellt bereits ein besonderes Problem dar, auf das wir bald zurückkommen werden; 7. Die Lokalisierungsvorgänge haben bestimmte Beziehungen zur promorphologischen Eistruktur.

Diese Punkte seien nun kurz erläutert. Der Vollzug der Lokalisation wird ja bekanntlich festgestellt einmal durch direkte Beobachtung in solchen Fällen, in denen die verschiedenen organbildenden Stoffe sichtbar verschieden sind; sodann durch den Defektversuch, der zeigt, daß die Entfernung eines bestimmten Eiteils in der Entwicklung nicht mehr gutgemacht werden kann und 3. durch den Isolierversuch, der zeigt, daß bestimmte isolierte Eiteile nur noch bestimmte Potenzen haben. Solche Versuche lehren nun, daß z. B. im Ei von Dentalium (Wilson) die drei hauptsächlichen primären organbildenden Stoffe, des Ekto-,

Meso- und Endoplasmas schon lange vor den Reifeteilungen ihre definitive Lage eingenommen haben; Eifragmente liefern in einem solchen Fall nur die embryonalen Teile, deren organbildende Stoffe sie enthalten. Im Ei von Myzostoma dagegen (Driesch) sind bis zur Reifeteilung nur zwei Zonen morphologisch und experimentell zu unterscheiden; die 3. (in der prospektiven Potenz der von Dentalium entsprechend) erscheint erst bei der Eireifung in ihrer richtigen Lage. In wieder anderen Fällen wird die Lokalisation noch später zu Ende geführt, nämlich direkt nach der Befruchtung. Das Nemertinenei z. B. (Yatsu, Zeleny) liefert vor der Reifeteilung noch aus Eifragmenten ganze Embryonen, dann bis zur Befruchtung nur noch einen stets abnehmenden Prozentsatz solcher und nach der Befruchtung nur noch Teilembryonen. Endlich konnte in vielen Fällen gezeigt werden, daß auch noch während der Furchung eine Lokalisierung von organbildenden Stoffen stattfindet. In diesen Fällen ist aber nicht zu entscheiden, ob es nur eine Anordnung von schon im Ei vorhandenen Substanzen ist oder eine Verteilung neugebildeter Stoffe, also eine zweite Serie des gleichen Vorgangs. Diese drei Typenbeispiele illustrieren also oben genannten ersten bis dritten Punkt, den man auch mit Wilson folgendermaßen ausdrücken kann: „Ein Vergleich der Tatsachen zeigt, daß die verschiedenen betrachteten Fälle, besonders die Eier von Strongylocentrotus, Ryhnchelmis, Styela (und Cynthia), Myzostoma, Dentalium und Sternaspis einen gemeinsamen allgemeinen Typus der Prälokalisation besitzen, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Ontogenie erreicht wird, nämlich spät beim Seeigel oder der Ascidie, sehr früh bei Dentalium und dazwischen bei Myzostoma."

Das Beispiel von Dentalium illustrierte gleichzeitig auch den vierten Punkt, den Ablauf der Lokalisationsvorgänge im Ei ohne weitere Anregung. In sehr vielen Fällen gibt es aber zwei Vorgänge, die auf den Lokalisationsablauf entscheidenden Einfluß ausüben, nämlich die Auflösung des Eikerns bei der Reifeteilung und der Eintritt der Spermie ins Ei. Wir sahen früher schon, daß auch im Keimbläschen organbildende Stoffe gebildet werden können, die sich dann bei der Ausbildung der Reifespindel im Eiplasma verteilen. Aber auch wo dies nicht feststeht, ist oft eine Beziehung zwischen Auflösung des Keimbläschen und Loka-

lisation zu beobachten. So fand Boveri beim Ei von Paracentrotus lividus, daß die drei Hauptplasmazonen im unreifen Ei noch nicht sichtbar werden, vielmehr erst nach Ablauf der Reifeteilung erscheinen. Ein noch wichtigerer Punkt aber ist der Eintritt des Spermatozoons. Am bekanntesten sind die Vorgänge im Ei der Ascidie, Styela partita (Conklin), weil hier die organbildenden Stoffe besonders deutlich morphologisch wahrnehmbar sind. Hier beginnt alsbald nach Eindringen des Spermatozoons das peripher gelegene gelbe Protoplasma zum anderen Eipol herabzu-

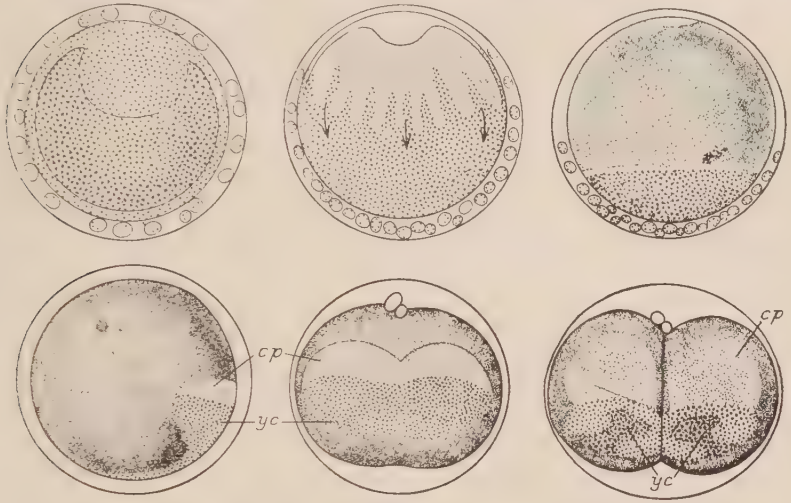


Abb. 28. Lokalisation der formbildenden Stoffe im Ei der Ascidie Styela. Nach Conklin aus Wilson. *cp* zentrales Plasma, *yc* gelbe Kappe.

strömen, um hier das Mesoplasma zu liefern (siehe Abb. 28), während der durchsichtige Keimbläscheninhalt sich darüberlagert. Zunächst bleibt das graue, dotterhaltige Plasma noch in der oberen Hemisphäre. Dann wandert das gelbe Mesoplasma zusammen mit der hellen aus dem Keimbläschen stammenden Ektoplasmaschicht nach dem hinteren Eipol; schließlich bewegt sich das hellere Ektoplasma in die obere Hemisphäre und das graue Endoplasma kommt schließlich nach unten. Von diesen Schichten gibt dann später die obere helle Zone das Ektoderm, die untere graue Zone das Endoderm samt Chorda und Neuralplatte, und das gelbe Mesoplasma gibt Mesenchym und Schwanzmuskeln. Am Ende der

1. Furchung sind dann sogar sechs verschiedene Plasmaarten mit dem Auge unterscheidbar, nämlich Ektoplasma, Endoplasma, Myoplasma, vorderes und hinteres Chymoplasma und Chorda-Neuroplasma. Diese Beziehungen zwischen Spermaeintritt und Lokalisation sind dann vielfach auch experimentell festgelegt worden. Um nur ein Beispiel zu nennen, so zeigte Brachet, daß Defekte, die am Froschei gesetzt werden, keine Ausfallserscheinungen zur Folge haben bis zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Eindringen der Spermie, d. h. die organbildenden Stoffe sind noch nicht definitiv lokalisiert. Von da aber nimmt die Regulationsfähigkeit der verletzten Eier immer mehr ab, bis schließlich die Eidefekte entsprechende Embryonaldefekte bedingen. Übrigens wird diese fortschreitende Lokalisation im Froschei auch dann äußerlich durch Erscheinen des „grauen Halbmonds" sichtbar.

Als letzten Punkt nannten wir die häufigen Beziehungen zwischen Lokalisation und Promorphologie des Eies. In den Fällen sichtbarer Lokalisation verschiedener Substanzen, wie im Seeigel- oder Cynthiaei, läßt sich ohne weiteres die Einstellung der Stoffe in die Richtung der festgelegten Eiachse beobachten, eine axiale Schichtung. In so extremen Fällen, wie es das Insektenei darstellt, bei dem die gesamten promorphologischen Verhältnisse schon durch den mütterlichen Organismus festgelegt sind, ist eine andere Lokalisation als in Beziehung zu den Achsen- und Symmetrieverhältnissen überhaupt nicht denkbar.

Im Rahmen der uns hier beschäftigenden Probleme erhebt sich zunächst die Frage nach der Verursachung der Lokalisationsvorgänge vom Standpunkt der Vererbung aus. Im einzelnen ist das die Frage, ob Gene bekannt sind, die nach Art aller Gene die Lokalisationsvorgänge bedingen. Es liegt natürlich in der Natur jener Vorgänge, daß eine Mendelsche Erbanalyse nur in den seltensten Fällen durchführbar erscheint und daher noch nicht vorliegt. Aber es ist wenigstens eine Tatsache bekannt, die uns einen Schluß erlaubt. Wir erwähnten früher schon Toyamas Untersuchungen über die Vererbung von Eischalen- und Eidottercharakteren. Bei diesen Untersuchungen erschien nun ein weiterer wichtiger Tatsachenkomplex, der auf allerlei Umwegen seitdem von Tanaka klargestellt wurde. Es wurde auch die bei verschiedenen Rassen resp. Mutanten des Seidenspinners verschiedene Färbung der Serosa

untersucht, also einer embryonalen Haut, die von den Blastodermzellen stammt. Es zeigte sich nun, daß diese Färbungen in manchen Fällen einfach mendeln, somit von Genen in den Chromosomen der Ei- wie Samenzellen bedingt sind. In anderen Fällen zeigte sich eine als mütterliche Vererbung beschriebene Erscheinung, d.h. F_1 gleicht nur der Mutter, F_2 verhält sich so, wie sich F_1 verhalten sollte und die Spaltung erscheint in F_3, aber so, daß das einzelne F_2-Individuum nur einen Typus von Eiern legt. Die Erklärung für diesen Vererbungstypus ist die, daß das betreffende Gen seine definitive Wirkung bereits im unbefruchteten Ei entfaltet, oder, wenn wir das so ausdrücken, wie es die augenblickliche Diskussion erfordert, daß das Gen dafür sorgt, daß die Stoffe, die später als Serosapigment erscheinen, schon definitiv in dem Eibezirk abgelagert sind, der die spätere Serosa ergibt, so daß diese Stoffe (die Pigmentvorstufen) nicht mehr von den Genen des Spermakerns beeinflußt werden können. Diese Mitwirkung kann dann erst bei Bildung der Eier der F_1-Tiere geschehen, auf die dann wieder das Sperma der F_1-Tiere einflußlos ist, so daß die F_2-Embryonen sich verhalten wie sonst F_1. Entsprechend geht es in der nächsten Generation. Da jedes F_2-Ei sich nur zu einem Individuum entwickelt, dessen Eier von der mütterlichen Konstitution allein bedingt sind, so müssen alle F_3-Eier jenes Individuums gleich sein, wenn auch die Individuen selbst die Spaltung zeigen. Ein Blick auf Abb. 29 macht dies Verhalten klar. In diesem Beispiel sehen wir nun auf das klarste ein mendelndes Gen an der Arbeit, das mit der spezifischen Beschaffenheit einer im Ei schon lokalisierten organbildenden Substanz zu tun hat; wir sehen ferner, daß bei zwei mendelnden Mutanten einmal die Reaktion, die die betreffende spezifische Beschaffenheit verursacht, bereits im Ei aktiviert wurde und so schnell abläuft, daß sie vor der Befruchtung abgeschlossen ist (Rasse mit mütterlicher Vererbung des Serosapigments), ein andermal so langsam abläuft, daß die väterlichen Gene von der Befruchtung an noch mitwirken können (gewöhnliche mendelnde Vererbung). Wenn wir also auch hier nicht ein den Lokalisationsvorgang selbst bedingendes Gen haben, sondern nur eines, das die Qualität der lokalisierten, organbildenden Substanz bedingt, so kann man daraus doch den Wahrscheinlichkeitsschluß ziehen, daß die Lokalisation selbst genbedingt ist. Das

soll nun nicht etwa heißen, daß wir besondere Gene für den Lokalisationsvorgang annehmen. Es bedeutet vielmehr, daß die gleichen Gene,

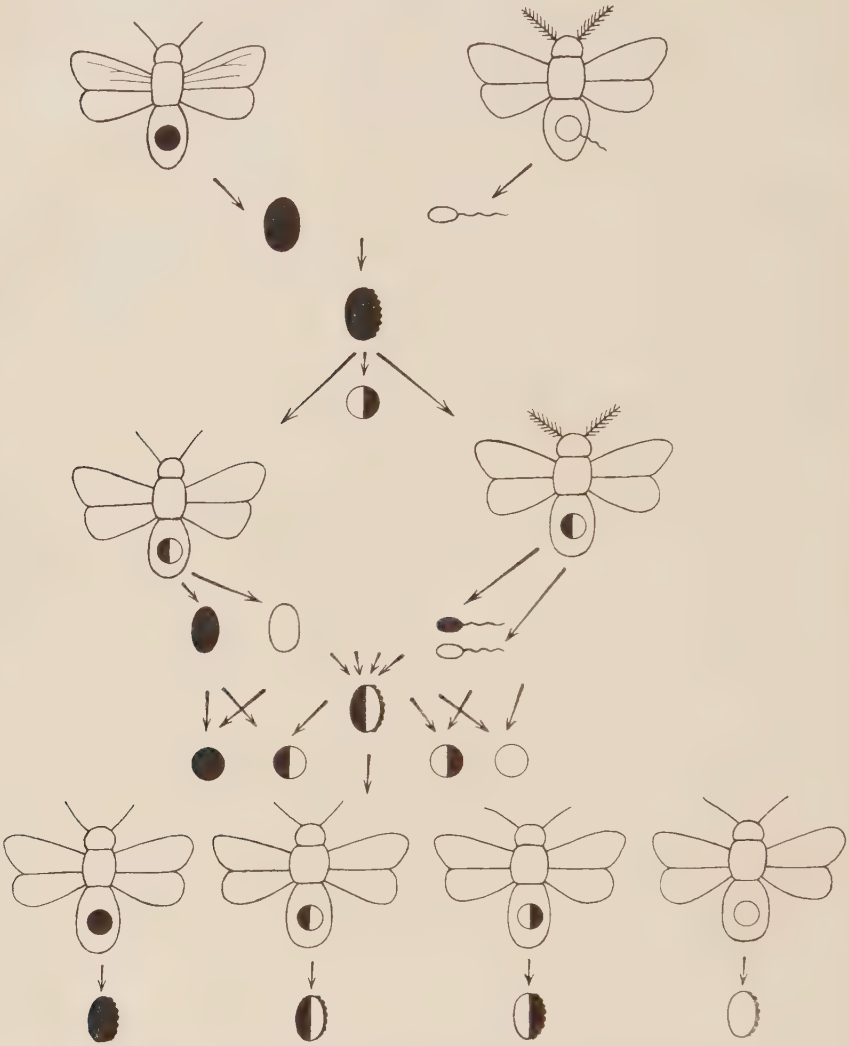


Abb. 29. Schema der Vererbung des Serosapigmentes bei Bombyx bei Kreuzung dunkler und heller Rassen. Oval die Eier und Embryonen, Kreise geben die genetische Konstitution an.

die die Bildung der organbildenden Stoffe bedingen (siehe oben), damit eine Kette von Reaktionen einleiten, deren notwendige Konsequenz

die typische Lokalisation der Stoffe ist. Das bedeutet, daß die organbildenden Stoffe sich in einem gesamten System befinden, dessen physikalisch-chemische Bedingungen (z. B. ausgedrückt in der promorphologischen Strukturanordnung) eine bestimmte Anordnung der verschiedenen Stoffe (etwa als Folge von Diffusionsströmen, von Achsengefällen, von LIESEGANG-Phänomenen) zur notwendigen Folge haben. Dafür, daß eine solche Vorstellung ungefähr den Tatsachen entspricht, sprechen auch die Beziehungen zwischen Lokalisation und Keimbläschensprung und Spermaeintritt. Von letzterem Vorgang wissen wir, wie weitgehend er das ganze physikalisch-chemische System der Eizelle ändert, von ersterem können wir es ohne weiteres annehmen. Wenn wir nun noch die innigen Wechselbeziehungen zwischen Lokalisation und Promorphologie hinzufügen, so ergibt sich die Wahrscheinlichkeit des folgenden Schlusses: die im Ovocytenkern enthaltenen und nach der Synapsis aktivierten Gene, die die Bildung der organbildenden Stoffe bedingen, geben damit auch den Anstoß zum Lokalisationsvorgang, der mit Notwendigkeit aus den physikalisch-chemischen Bedingungen des Systems (der Eizelle) heraus verlaufen muß. Diese Bedingungen sind z. T.(Promorphologie), wie wir sahen, noch von dem mütterlichen Organismus verursacht, z. T. treten sie durch die Veränderungen im Gefolge des Keimbläschensprungs und Spermaeintritts (resp. Parthenogenesereizes) ein.

Es sei nochmals die Aufmerksamkeit auf den wichtigen Punkt gelenkt, der soeben erörtert wurde, und der uns später noch beim Problem des Musters eingehend beschäftigen wird. Die Lokalisation der formbildenden Stoffe ist der erste Vorgang (nach der schließlich auch dazugehörigen promorphologischen Sonderung) einer Musterbildung auf den wir stoßen, ein Vorgang, der, wie wir später sehen werden, den größten Teil des Geheimnisses der Vererbung in sich schließt. Hier ist nun bereits die für das Verständnis entscheidende Vorstellung erwähnt: der Schichtungsvorgang als direkte Folge der physikalisch-chemischen Bedingungen des Systems. Die Wirkung der Gene ist es, daß im bestimmten Augenblick in dem vielphasigen gesamten System eine Reihe von Stoffen vorhanden sind von verschiedenem physikalisch-chemischen Charakter. Zwischen diesen wird aus physikalischer Notwendigkeit ein Gleichgewichtszustand hergestellt, der wohl im wesentlichen von

den Gesetzen der Diffusion in kolloidalen Medien beherrscht wird. Mit anderen Worten: die Systembedingungen zwingen den verschiedenen Stoffen eine bestimmte Lagerung auf, die nach der einfachsten Anordnung generell als Schichtung bezeichnet werden mag. In diesem frühen Schichtungsvorgang, der hier betrachtet wird, ist das Ei als Ganzes das System. Das bleibt sichtlich auch noch später trotz der Unterteilung in Zellen so, durch die dann allmählich neue Untersysteme geschaffen werden. Davon später mehr.

Dazu kommt nun noch ein weiterer wichtiger Punkt. Wir haben gesehen, daß die verschiedenen Typen des Ablaufs der Lokalisation wie der Bildung der organbildenden Stoffe sich durch verschiedene Geschwindigkeiten des Vorgangs unterscheiden. Manchmal verläuft der Vorgang rasch und ist schon in frühen Stadien abgeschlossen, manchmal verläuft er langsamer und kommt erst spät zu Ende. In einem Teilfall, der Bildung des Serosapigments des Seidenspinners, konnten sogar zwei verschiedene Gene festgelegt werden, die den gleichen Vorgang mit spezifischer, aber verschiedener Geschwindigkei katalysierten. So sehen wir denn schon bei diesen ersten genbedingten Differenzierungsvorgängen des Organismus die Bedeutung der typischen Reaktionsgeschwindigkeiten.

d) Beziehungen zur Furchung.

Zum Komplex der bisher diskutierten Tatsachen der primären Chemodifferenzierung gehört nun noch die Beziehung zur Furchung der Eizelle. Wir wollen wieder die entscheidenden Punkte voranstellen, die uns aus der entwicklungsmechanischen Forschung hervorzugehen scheinen. 1. Unter gleichen Bedingungen ist Rhythmus, Geschwindigkeit, Form der Furchung genau festgelegt. 2. Durch die Furchung werden die formbildenden Stoffe bestimmten Zellen und Zellgruppen zugewiesen. 3. Wenn die Lokalisation dieser Stoffe sehr frühzeitig erfolgt, so sind die Potenzen der Zellen durch die Stoffe, die sie erhalten, festgelegt (Mosaiktypus). Erfolgt die Lokalisation erst später, dann ist dies auch der Fall für die Potenzen der Blastomeren. Im extremsten Fall sind dann die Potenzen erst in späteren Entwicklungsstadien definitiv festgelegt (Regulationstypus). Die beiden extremen Typen sind durch die denkbaren Zwischenstufen verbunden. 4. Lokalisation der formbildenden Stoffe und Fur-

chung sind primär voneinander unabhängig, wenn auch beide im Normalfall eng ineinandergreifen. 5. Der Furchungstyp wird durch die promorphologische Struktur des Eies beeinflußt, kann auch durch andere Vorgänge, wie etwa die Besamungsstelle, beeinflußt werden. 6. Der Furchungstyp ist nur durch Strukturen und Reaktionen des Eies bestimmt. Die Wirkung der Gene des Spermatozoons macht sich erst etwa zur Zeit der Gastrulation bemerkbar.

Punkt 1 bedarf keiner weiteren Erörterung, da er von der ganzen beschreibenden Embryologie erläutert wird. Punkt 2—4 stellt die Quintessenz dessen dar, was die Erforschung des Problems der Potenzen der Blastomeren zutage gefördert hat. Für unser Problem ist der entscheidende Punkt der, daß das Primäre die organbildenden Stoffe und ihre Verteilung sind, nicht die Zellen. In extremster Form sehen wir dies exemplifiziert, wenn, wie im Falle von Lillies Chaetopterus, typische Vorgänge der embryonalen Differenzierung ausgelöst werden können, ohne daß Zellteilung erfolgt. Aber auch jedes typische Mosaikei (Dentalium, Ctenophoren) zeigt dies, indem die einzelne Furchungszelle oder Gruppe von Zellen, wenn isoliert, nur das zu liefern vermag, was sie im Embryonalverband geliefert hätte, also das, wozu sie die formbestimmenden Substanzen enthält. Noch instruktiver ist die Demonstration in solchen Fällen, in denen die formbestimmenden Substanzen so geordnet sind, daß es möglich ist, entweder Gruppen von Furchungszellen zu isolieren, die sämtliche Sorten von Substanzen besitzen, oder solche, denen bestimmte Stoffe fehlen. Erstere vermögen einen ganzen Embryo zu liefern, letztere nicht. Im Nemertinenei z. B. (ähnlich im Seeigelei) sind diese Stoffe entsprechend der Eiachse geschichtet. Trennt man dementsprechend ein Achtzellenstadium in der Richtung der Eiachse in zwei, so ergibt jede Hälfte einen ganzen Embryo, da sie alle organbildenden Stoffe enthält. Trennt man aber senkrecht zur Achse, dann können die oberen vier Zellen nicht gastrulieren, wohl aber ein Apikalorgan entwickeln, die unteren aber gastrulieren und können kein Apikalorgan bilden (Zeleny). Als weitere Stufe mögen die von Driesch hauptsächlich analysierten Verhältnisse des Seeigeleies erwähnt werden. Hier können noch von jeder isolierten Zelle des Achtzellenstadiums Gastrulae erhalten werden. Sie verhalten sich aber verschieden, je nach-

dem sie von dem oberen oder unteren Zellquartett stammen. Den ersteren gelingt die Gastrulation seltener, und der Urdarm ist häufig abnorm: bei den letzteren ist das nicht der Fall, aber sie sind sonst empfindlicher. Wird aber künstlich die dritte Furche mehr nach dem unteren Pol verschoben, dann geben isolierte Zellen des oberen Quartetts mehr und bessere Gastrulae. Daraus folgt, daß bei diesem Ei auf dem Achtzellenstadium Entoplasma und Ektoplasma noch nicht scharf getrennt sind und auch die oberen Zellen noch mehr oder weniger Ektoplasma enthalten können. Diese wenigen Beispiele zeigen also schon, daß die Furchungszellen nicht durch einen ihnen eigenen Differenzierungsvorgang die primitiven chemischen Regionen des Keims herstellen, sondern daß sie umgekehrt den schon vom Ei aus früher oder später angeordneten formbildenden Substanzen als Struktur für spätere Verwendung beigegeben werden[1]). (In dieser Form läßt sich vielleicht die berühmte „inadequacy of the cell theory of development" (Whitman) ausdrücken.) Die charakteristischste Demonstration hierfür ist vielleicht in den (leider experimentell kaum zugänglichen) Verhältnissen des Insekteneies gegeben[2]). Hier sind wohl zu Beginn der Entwicklung die formbildenden Stoffe in weitgehendstem Maße fest lokalisiert, soweit die Beobachtungstatsachen Schlüsse erlauben. Bekanntlich wandern dann die im Innern des Eies entstehenden Furchungskerne erst nachträglich in diese Bezirke ein. Am klarsten läßt sich das an den Geschlechtszellen demonstrieren, deren organbildende Stoffe am Hinterende des Eies morphologisch sichtbar sind (die Keimbahnbestimmer von Hegner, Buchner usw.), besondere Plasmateile, die dann durch Einwandern von Kernen zu Geschlechtszellen werden. Hier liegt übrigens auch der entscheidende Ausfallversuch von Hegner vor. Diese Befunde werden dann auf das schönste ergänzt durch Boveris Versuche an Ascaris, wo bekanntlich die Urgeschlechtszellen durch das Fehlen der Chromatin-

[1]) Wir sehen dabei von der oben erörterten Möglichkeit ab, daß vielleicht manche nicht durch die Kernmembran dialysierbare Stoffe nur während einer Kernteilung miteinander in Reaktion treten können. Dies betrifft ja auch nur die Kernteilung, nicht die Zellteilung.

[2]) Anm. b. d. Korr.: Kürzlich wurden von Seidel die ersten Versuche am Insektenei veröffentlicht. Die Resultate lassen vielerlei Interpretationen zu.

elimination unterschieden werden können. Boveri zeigte nun, daß in einem Stadium, in dem eine solche Keimbahnzelle vorhanden sein soll, unter besonderen Bedingungen mehrere auftreten (Dispermie oder Centrifugieren). Der Grund ist der, daß in solchen Fällen die Teilungsfurchen anders verlaufen, und somit die organbildende Substanz für Geschlechtszellen, die ihrerseits den Ausfall der Chromatinelimination veranlaßt, auf andere Zellen als im Normalfall verteilt wird, oder besser ausgedrückt, ihr andere Zellareale zugeteilt werden. Als drittes eine weitere Ergänzung bildendes Beispiel mögen die Verhältnisse beim Frosch angeführt werden. Auch hier ist eine Lokalisation und Symmetrieachse vorhanden, die durch den sichtbaren „grauen Halbmond" bestimmt werden. Die erste Furche liegt nun nicht immer in dieser Symmetrieebene, sondern variiert etwas. Brachet zerstörte nun eine Blastomere in Fällen verschiedener Lage der ersten Furche zur Symmetrieebene der Eiorganisation, und der Effekt war genau der, der bei Entfernung des jeweils bestimmten Eibezirks zu erwarten war. Die Furchungszellen werden also auch hier jeweils dem vorbestimmten Eibezirk zugewiesen und erhalten durch diesen ihre Potenzen und nicht umgekehrt.

Daß der Furchungstyp durch die promorphologische Struktur, wie die physikalische Beschaffenheit des Eies, bedingt wird, ist ebenfalls eine bekannte embryologische Tatsache. Es sei etwa an die bilateralsymmetrische Furchung des Cephalopodeneies erinnert oder an die Spiralfurchung der Mollusken, deren promorphologische Determination wir ja schon im Zusammenhang mit einem mendelnden Gen sahen. Es sei an die Beziehungen zwischen Furchungstyp und Dotterverteilung erinnert und an den durch Pressung abgeänderten Furchungstyp. Ähnlich wie die definitive Lokalisation im Ei sehr fest sein mag oder aber noch nicht bei Beginn der Furchung völlig abgeschlossen, in ähnlicher Weise mag auch die Beziehung des Furchungsmusters zur Promorphologie des Eies wie zur Anordnung der formbestimmenden Stoffe fester oder lockerer sein. Bei den extremen Mosaikeiern ist ersteres der Fall (wenn auch eine Regulationsmöglichkeit besteht, wie die Pressungsversuche zeigen), bei anderen sind die Beziehungen lockerer, wie die schon erwähnten variabeln Verhältnisse im Froschei zeigen.

Für den letzten der eben aufgezählten Punkte, die Bestimmung des

Furchungstyps durch das Ei allein ohne die Gene der Spermie, könnte man zunächst die Tatsache der künstlichen Parthenogenese anführen. Sodann aber haben wir die wichtigen Resultate der Bastardentwicklung, die, so weit sie gehen, zeigen, daß der Furchungstypus und wahrscheinlich alle ersten Entwicklungsvorgänge bis zur Gastrulation vom Ei ohne Anteilnahme der väterlichen Gene bestimmt werden.

Aus diesen Tatsachen ergeben sich nun für unser Problem die folgenden Schlüsse. Wir hatten früher gesehen, daß die im Kern der Ovocyte nach der Synapsis wirksamen Gene die Produktion der organbildenden Stoffe leiteten (katalysierten) — soweit sie nicht vom mütterlichen Organismus geliefert waren — und haben ferner gesehen, daß die Lokalisation dieser Stoffe als notwendige Konsequenz ihres Vorhandenseins in dem bestimmten physikalisch-chemischen System des Eies mit seiner promorphologischen Struktur erscheint. (Das „Schichtungs"phänomen.) Es liegt nun kein Grund vor, etwa für den Furchungsvorgang und seine Spezifität besondere Gene anzunehmen. Der Anstoß zur Zellteilung wird durch den Befruchtungs- oder Parthenogenesereiz gegeben, alles weitere, etwa bis zur Gastrulation, ist nur die notwendige Konsequenz des Eintretens von Zellteilungen in dem materiellen wie dynamischen System des Eies. Die Spezifität, Rhythmus usw. der Furchungsteilungen ist somit das letzte Glied in der Reaktionskette, die von den Ovocytengenen katalysiert wird. Erst beim Abschluß dieser Kette — ein Zeitpunkt, der nach allem, was wir wissen, etwa mit der Gastrulation zusammenfällt — treten die Gene des Befruchtungskerns in Tätigkeit, oder wohl richtiger ausgedrückt, haben die von ihnen katalysierten Reaktionen ein Niveau erreicht, das das minimale Wirkungsquantum überschreitet. Eine neue Reaktionskette beginnt, für die nicht mehr das Ei die Einheit darstellt, sondern der Keimbezirk, und innerhalb desselben die Zelle als Einheit. Die in allen Zellen gleichmäßig vorhandenen Gene entfalten ihre Wirkung jetzt in verschiedenen Substraten (die Chemodifferenzierung) und haben damit primär differente Wirkung.

Schon bei dieser ersten Chemodifferenzierung dürfte, wie wir schon gelegentlich bemerkten, ein System abgestufter Reaktionsgeschwindigkeiten vorkommen. Ein Vergleich verschiedener Eitypen, solcher mit vollständiger Chemodifferenzierung vor der Befruchtung und solcher,

bei denen diese erst nachher allmählich eintritt, legt den Gedanken nahe, daß bei dem Lokalisationsvorgang sich folgendes abspielen mag. Wenn wir annehmen, daß die Bildung (und die dann aus den Systembedingungen folgende Lokalisierung) der organbildenden Stoffe eine mit bestimmter Geschwindigkeit verlaufende Reaktionskette darstellt, deren Beginn, die Aktivierung der enzymatischen Gene, in der jungen Ovocyte liegt, so können wir das Verhalten der verschiedenen Eitypen so darstellen, wie es in Abb. 30 geschehen ist. Die Abszisse gibt die Zeit vom

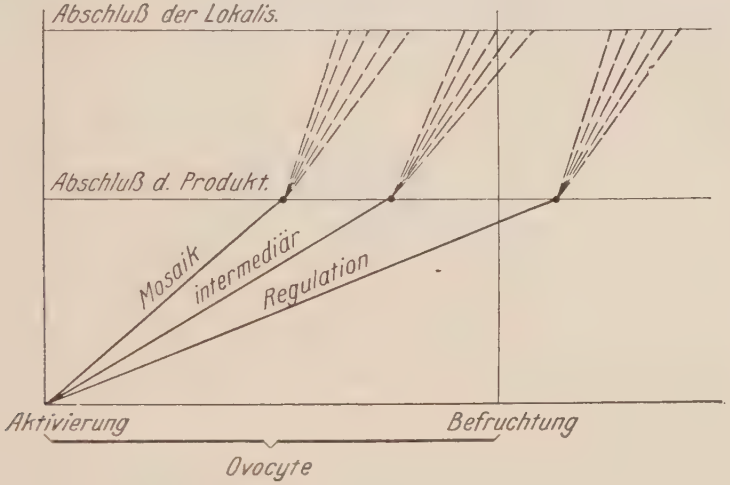


Abb. 30. Schema zur Erläuterung der verschiedenen Determinationstypen.

Beginn der Wachstumsperiode des Eies (Aktivierungspunkt der Gene) bis zum Ende der Furchung. Die gesamten Reaktionen der Produktion der organbildenden Stoffe sind mit je einer Kurve dargestellt, ohne Rücksicht auf Einzelabläufe zu nehmen oder auf eine Reihenfolge der Lokalisationsvorgänge. Der Schnittpunkt der Kurven mit der ersten Parallelen zur Abszisse gibt den Zeitpunkt des Abschlusses der Produktion dieser Substanzen an. Von da an beginnt die Lokalisation (Ungleichheit für die verschiedenen Teilreaktionen ist nicht berücksichtigt), die dann für die verschiedenen Teilvorgänge mit dem Schnittpunkt zur zweiten Parallelen abgeschlossen ist. Die erste Kurve für die typischen Mosaikeier zeigt alle Lokalisation vor der Befruchtung abgeschlossen;

die dritte Kurve für einen Typus von Regulationseiern zeigt die Vorgänge erst lange nach der Befruchtung abgeschlossen, und eine der vielen möglichen dazwischenliegenden Typen zeigt die Vorgänge teils vor, teils nach der Befruchtung abgeschlossen. Die Differenzen der drei Typen sind also als Differenzen in der respektiven Geschwindigkeit der Reaktionsketten dargestellt. Wir können nun in ähnlicher Weise die Teilreaktionen der Bildung der organbildenden Stoffe betrachten (siehe Abb. 31). Wir nehmen etwa an, daß vier solche Reaktionsketten vorhanden sind, *a*, *b*, *c*, *d*, die proportional den Ausgangsquanten der Gene mit verschiedener Geschwindigkeit verlaufen[1]). Die erste Reak-

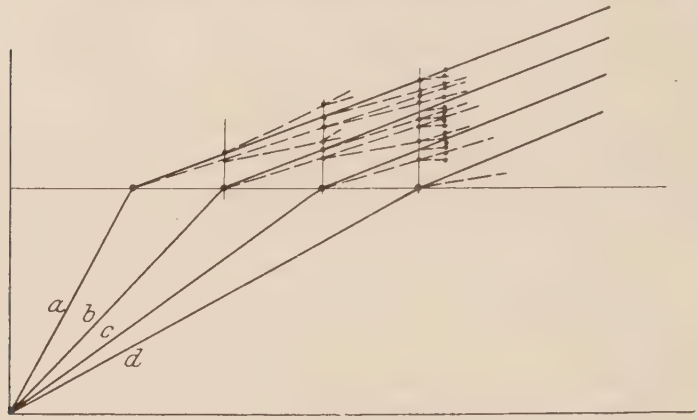


Abb. 31. Schema der Teilreaktionen bei Bildung der organbildenden Stoffe.

tion *a* führt nach Ablauf einer bestimmten Zeit zur Ablagerung der formbildenden Substanz *a* (Schnittpunkt mit der Parallelen). Das System des Eies, das vorher nur (sagen wir der Einfachheit halber) eine Sorte Plasma enthielt, besitzt jetzt deren zwei; wir wollen sagen, es ist zweiphasig. Wenn dann die nächste Reaktion *b* so weit ist, trifft sie schon auf ein zweiphasiges System, dessen Gesamtbedingungen wieder geändert werden, indem es nun dreiphasig wird. Ebenso wird es mit der *c*-Reaktion vierphasig und mit der *d*-Reaktion fünfphasig, was durch die nicht gebrochenen Linien angedeutet wird. So ist es, wenn die ge-

[1]) Siehe hier wieder die früheren Bemerkungen über absolute und korrigierte Quantitäten.

bildeten Stoffe nicht miteinander reagieren. Nehmen wir nun weiter an, daß an den Phasengrenzen Reaktionen auftreten, durch die andere physikalische oder chemische Beschaffenheiten erzeugt werden, die wir sekundäre Phasen nennen wollen und punktiert angeben, dann vollzieht sich in genau geordneter Reihenfolge eine Stoffsonderung und steigende Komplikation, Differenzierung, die ihrerseits wieder als Gefolge der gesamten physikalisch-chemischen Situation neue Gleichgewichtszustände hervorruft, deren Zeichen eben die Lokalisation ist. In solcher Weise läßt sich dann die materielle und lokalisierende Chemodifferenzierung wenigstens ahnend auf ein System in ihrer Geschwindigkeit abgestimmter Reaktionsabläufe zurückführen (natürlich gilt das gleiche Schema für alle Eitypen, je nachdem wir die Zeiteinteilung der Abszisse in bezug auf die Spanne Synapsis — Gastrulation wählen). Es sei schon hier bemerkt, daß die genannte Ausbildung sekundärer Phasen von der Entwicklungsmechanik wohl als abhängige Differenzierung bezeichnet wird. Wir kommen alsbald darauf zurück.

e) Spemanns *Organisatoren und die Chemodifferenzierung.*

Wir haben uns bisher an die entwicklungsphysiologischen Tatsachen gehalten, die an Objekten gewonnen wurden, deren primäre Chemodifferenzierung schon im ungefurchten Ei weitgehend abläuft, oder wenigstens im Anfang der Furchung sowohl was die Erzeugung der organbildenden Stoffe betrifft, als auch in bezug auf den Vorgang der Lokalisation dieser Stoffe. Wir müssen nunmehr solche Formen ins Auge fassen, bei denen der gleiche Prozeß erst später abläuft[1]) und dadurch in den berühmten Arbeiten Spemanns und seiner Schule eine sehr viel weitergehende Analyse gestattete. Im befruchteten Tritonei sind organbildende Stoffe entweder nur in geringem Maß vorhanden oder wenigstens noch in geringem Maße lokalisiert. Eine Lokalisierung ist nur in der Richtung der Eiachse nachzuweisen, nämlich so, daß in derselben Hälfte bereits Stoffe lokalisiert sind, die zur späteren Entwicklung der Achsenorgane benötigt werden (Spemanns Schnürungsversuche. Von der

[1]) Die Möglichkeit (wie der Verfasser glaubt, sogar Wahrscheinlichkeit), daß auch hier eine frühe Chemodifferenzierung noch hinzukommt, ist außer acht gelassen; s. später Vogt.

Bilateralität ist hier abgesehen.) Diese Stoffe finden sich an der Stelle, die später die dorsale Urmundlippe liefern. Noch zu Beginn der Gastrulation sind in anderen Teilen des Keims organbildende Stoffe nicht lokalisiert, denn ihre Verpflanzung an andere Stellen ist ohne Wirkung; sie entwickeln sich nicht zu dem, was sie im Verlauf der normalen Entwicklung hätten werden sollen (herkunftsgemäß), sondern entsprechend ihrer neuen Lage, also ortsgemäß. Dieser Zustand wird nun zu Beginn der Gastrulation in bestimmter Weise verändert. Wenn auf einem etwas späteren Stadium, als es der vorhergehende Versuch benutzte, aus der präsumptiven Augenanlage in der Medullarplatte ein Stück in die Epidermis transplantiert wird, so entwickelt es sich herkunftsgemäß zu einem Auge: in der kurzen Zeitspanne zwischen den zwei Versuchen ist das Gewebe determiniert worden. Derartige Versuche können mit dem gleichen Resultat für die verschiedensten Organanlagen und Gewebe ausgeführt werden, gleichgültig, ob sie verschiedenen Keimblättern angehören, und können ebenso mit Gewebeaustausch zwischen zwei verschiedenen Arten ausgeführt werden.

Es zeigte sich sodann auf dem Weg der immer weitergehenden Einschränkung der transplantierten Gewebeteile, daß verschiedene Teile des Keims zu verschiedenen Zeiten definitiv determiniert werden. Allen voraus ist die obere Urmundlippe, die sich dann als ein Zentrum erwies, von dem aus ein Determinierungsstrom ausgeht, der mit seinem Vorwärtsschreiten die definitive Determination der Gewebe bewirkt. Daß es sich dabei um einen materiellen Vorgang handelt, geht daraus hervor, daß eine gewebliche Durchtrennung den Determinierungsvorgang aufhält (Brachet). Diese besondere Eigenschaft der oberen Urmundlippe, als Organisator für die Differenzierung der Achsenorgane zu dienen, wird nun besonders klar, wenn diese Region in einen anderen Keimbezirk übertragen wird. Dort induziert sie dann, wo es auch sei, die Bildung der vollständigen Achsenorgane. Im einzelnen zeigte es sich dann, daß der Teil der Urmundlippe, der die Bildung des Medullarrohrs induziert, das Ento-Mesodermgewebe ist, das bei der Gastrulation zur Bildung des Urdarmdachs eingestülpt wird. Merkwürdigerweise läßt sich die erfolgreiche Transplantation eines Organisators nicht nur zwischen nahe verwandten Arten ausführen, sondern sogar zwischen

Angehörigen verschiedener Gruppen, nämlich Urodelen und Anuren (Geinitz).

Wir müssen nunmehr zunächst versuchen, diese Tatsachen mit dem vorher Diskutierten in eine Linie zu bringen. Dabei wollen wir uns nicht lange bei der Frage aufhalten, ob die hier für die Amphibien klargestellten Vorgänge den ursprünglichen Typus darstellen und die extremen Mosaikeier einen abgeleiteten, spezialisierten, wie es etwa Huxley und Harms anzunehmen scheinen, oder umgekehrt. Eine solche Diskussion wäre ziemlich müßig; immerhin soll bemerkt werden, daß es einfacher ist, eine allgemeine Theorie von dem Verhalten der Mosaikeier abzuleiten. Vergleichen wir nun die beiden Typen, so ergibt sich vielleicht folgende Vorstellung. Bei dem Mosaiktypus und seinen verschiedenen Varianten hatten wir drei Vorgänge unterschieden, nämlich 1. die promorphologische Struktur, die auf die Verhältnisse des Eies zum mütterlichen Organismus zurückgeführt wurde. 2. Die Herstellung der organbildenden Substanzen, die eine Funktion besonderer Gene des Eies war, deren Aktivierung zu Beginn der Wachstumsperiode eingetreten sein mußte. 3. Die Lokalisierung dieser Substanzen, die eine Folge der Beschaffenheit des ganzen physikalisch-chemischen Systems des Eies und seiner Veränderungen bei Eireifung und Befruchtung war. (Die Schichtung.) Der zweite und dritte Vorgang verlief mit einer erblich festgelegten, aber im Einzelfall verschiedenen Geschwindigkeit. Wie verhalten sich nun diese drei Etappen im Tritonei? Auch hier ist die promorphologische Differenzierung vorhanden und wird nicht anders hervorgerufen wie sonst. Wie steht es nun mit den organbildenden Substanzen? Sicher ist, daß solche schon im Ei vorhanden sind, nämlich das Material der oberen Urmundlippe, das außerdem schon im Ei lokalisiert ist. Dies scheint aber die einzige derartige Differenzierung zu sein[1]). Bei der Gastrulation geht nun von dieser Stelle der Determinierungsvorgang aus, von dem feststeht, daß er stofflicher Natur ist, daß er mit bestimmter Geschwindigkeit verläuft und daß er für die Entstehung bestimmter Organanlagen unerläßlich ist. Wir müssen also im Vergleich mit den anderen Objekten annehmen, daß es sich hier um den Vorgang der primären Chemodifferenzierung handelt (wahrscheinlich wohl nur um

[1]) Siehe Ende des Abschnitts und Anm. 1 S. 131.

einen Teil)[1]), der 1. zum größten Teil bis in dies relativ späte Entwicklungsstadium verschoben ist, 2. von einer vorher lokalisierten Stelle des Eies aus verläuft und 3. dadurch Bildung und Lokalisation der organbildenden Stoffe vereinigt. Der von der oberen Urmundlippe ausgehende Determinationsstrom wäre also der Bildung und Verteilung organbildender Stoffe im Ei zu vergleichen, ein Vorgang, der hier wie dort von der Unterteilung des Eies in Zellen unabhängig ist. Die Determinationspunkte, von denen an die Zukunft eines Keimbezirks definitiv festgelegt ist, sind hier wie dort die Zeitpunkte, an denen die organbildenden Stoffe ihre richtige Verteilung im Keim gefunden haben. Der Organisator erwiese sich als ein Bezirk bestimmter organbildender Stoffe, deren definitive Lokalisierung durch einen Verlagerungs-[2]) oder Strömungsvorgang von einem bestimmten, hier ziemlich späten Zeitpunkt an erfolgt.

Da erhebt sich zunächst nun wieder die Frage nach den an diesen Vorgängen beteiligten Genen. Zwei Möglichkeiten sind gegeben. Einmal könnte alles genau so verlaufen, wie bei den vorher betrachteten Mosaikeiern, nur durch eine zeitliche Verschiebung der Einzelabläufe verschieden. Die Ovocytengene würden also die Entstehung der organbildenden Stoffe katalysieren, und die Kette der sich daraus entwickelnden Reaktionen verliefe so langsam, daß der eigentliche Lokalisationsvorgang (= Determinationsstrom) erst zu Beginn der Gastrulation endgültig abläuft. Eine andere Möglichkeit ist die, daß nur ein relativ geringer Anteil der Ovocytengene vorliegt, daß vielmehr die mit der Befruchtung aktivierten Gene des Zygotenkerns zur Zeit der Gastrulation zuerst in Wirksamkeit treten. Das bedeutete, daß hier zwei verschiedene Reaktionsketten zusammentreffen: der erste Lokalisationsvorgang im Ei legt einen organbildenden Stoff am Blastoporus fest. Die Gene des Zygotenkerns aber katalysieren eine Reaktion von solcher Geschwindigkeit, daß sie zur Zeit der Gastrulation ein wirksames Minimum erreicht

---

[1]) Siehe Ende des Abschnitts und Anm. 1 S. 131.

[2]) Verlagerung, wenn das Vorwachsen des Urdarmdachs entscheidend ist, Strömung, wenn es sich nur um Stoffverlagerung innerhalb der Zellflächen handelt. Die Entscheidung über diese Alternative steht bis jetzt noch aus.

hat. Die Produkte dieser Reaktion sind solcher Art, daß sie nur mit dem Blastoporusstoff reagieren können (obwohl sie natürlich in jeder Zelle vorhanden sind). Das Produkt dieser sekundären Reaktion aber sind die weiteren organbildenden Stoffe, die sich dann, gerichtet durch die Gesamtbedingungen des Systems, ausbreiten, sei es durch Strömung, Wachstum oder beides.

Im Interesse einer klareren Ausdrucksweise können wir jetzt den Ausdruck „primäre Chemodifferenzierung" auf die Vorgänge allein beschränken, die von den Genen der Ovocyte bedingt werden, solche Chemodifferenzierung aber, die von einem Eingreifen der Zygotengene abhängig sind, sekundäre Chemodifferenzierung nennen. Aus den bisher vorliegenden Tatsachen läßt sich nicht erschließen, welches von beiden hier vorliegt; ein entscheidender Versuch ist aber vorstellbar. Für die prinzipielle Erörterung ist diese Entscheidung aber auch insofern gleichgültig, als in jedem Fall einmal diese sekundäre Chemodifferenzierung eintreten muß, so daß es im Prinzip gleichgültig ist, ob dieser oder ein anderer Vorgang dazu gehört. Vielleicht wird es aber nützlich sein, die beiden Möglichkeiten für das Tritonei sich in ähnlichen Kurven klarzumachen, wie wir sie früher benutzt haben (Abb. 32). Abb. a zeigt den Verlauf, wenn nur primäre Chemodifferenzierung vorliegt. Die nach der Synapsis aktivierte Reaktion führt bis zur Befruchtung zur Herstellung und Lokalisation der Blastoporussubstanz (Schnittpunkt der Kurve mit der Parallelen zur Abszisse). Die daraus folgende Reaktionskette läuft in einer ersten Phase bis zur Gastrulation, wo die folgenden Phasen eintreten, die Bildung und Verteilung der weiteren organbildenden Stoffe, Abb. b illustriert den Vorgang bei Annahme von sekundärer Chemodifferenzierung. Die primäre Chemodifferenzierung, die Bereitstellung der Blastoporussubstanz verläuft wie vorher. Mit der Befruchtung beginnt dann die Reaktionskette der Zygotenkerne, die zur Zeit der Gastrulation mit der Blastoporussubstanz in Reaktion tritt — der Schnittpunkt zwischen den beiden Kurven — und nun die weiteren Phasen, Bildung und Verteilung der Reaktionsprodukte zur Folge hat.

Welches von beiden nun auch zutreffen möge, in einem sehr wichtigen Punkt ist unter allen Umständen der Tritonkeim zur Zeit des Determinationsstroms mit einem Mosaikei zur Zeit der Befruchtung ver-

gleichbar. Hier wie dort ist chemisch der ganze Keim noch eine Einheit. Das heißt, die Unterteilung in Zellen gibt zwar dem ganzen System bestimmte physikalische Bedingungen, die sich z. B. in der Richtung von Diffusionsströmen und ähnlichem auswirken werden. Die organbildenden Stoffe verhalten sich aber im übrigen so, als ob es keine Zellgrenzen

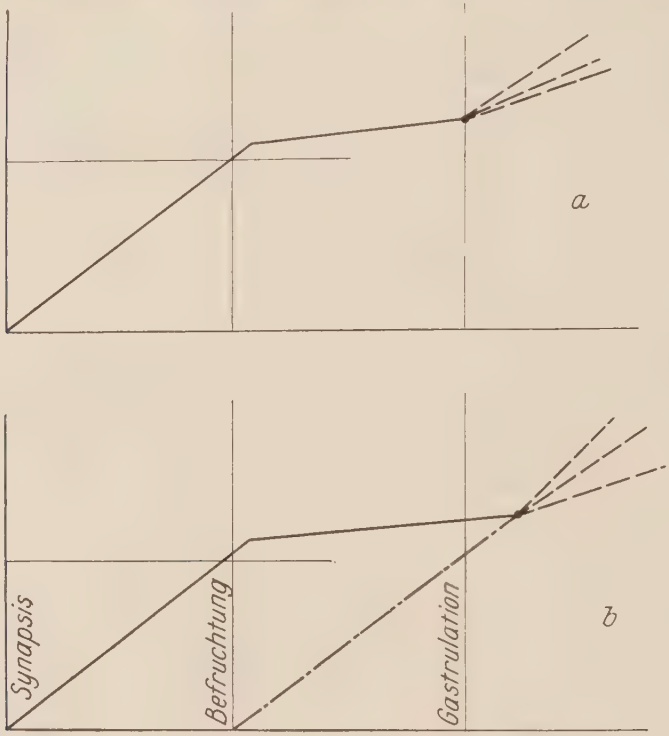


Abb. 32. Schema für die Chemodifferenzierung im Tritonei.

gäbe, die Chemodifferenzierung ist nicht an Zellen gebunden, sondern verläuft im ganzen System, das als Ganzes einen bestimmten Gleichgewichtszustand besitzt. Das geht vor allem hervor aus den Erscheinungen der Regulation, denen wir deshalb eine kurze Betrachtung widmen müssen.

Vorher muß aber noch mit einem Wort darauf hingewiesen werden, daß eine Möglichkeit besteht, daß die hier besprochenen Tatsachen sich etwas komplizieren, und zwar in einer Richtung, die auch das Tritonei

mehr anderen Mosaikeiern und auch dem Froschei nähert. Nach den neuesten Versuchen von VOGT und seinem Schüler GOERTTLER (deren weitere Resultate allerdings erst abzuwarten sind) ist es denkbar, daß auch das Tritonei vor der Gastrulation schon mehr formbildende Substanzen besitzt als aus den SPEMANNschen Versuchen hervorgeht[1]). Es wurden nämlich Beobachtungen und Versuche aufgeführt, die beweisen sollen, daß schon frühzeitig das Material der späteren Medullarplatte reserviert ist und durch verwickelte Umlagerungen während des Gastrulationvorganges an seinen Platz geführt wird. Erweist sich dies als richtig, dann wäre das SPEMANNsche Organisationszentrum nicht der einzige Reaktionsort für die Bildung dieser Stoffe, sondern nur ein Teilort, der erst im abnormen Fall des Experiments die ganzen Aufgaben übernehmen kann. So wichtig diese Frage im speziellen Sinn ist, so ist sie für unseren Versuch einer Auswertung für das Verständnis der Vererbung nicht wesentlich. Denn die betreffenden Ausführungen dieses Abschnitts sind ja leicht so zu ändern, daß sie einer solchen Situation gerecht werden, die ja dann das Tritonei anderen Mosaikeiern beträchtlich genähert zeigte. Es ist hier, wie bei allen diesen Erörterungen, nicht zu vergessen, daß wir keine entwicklungsmechanischen Einzeldeutungen geben wollen, sondern nur das gegebene Material einer allgemeinen Theorie einfügen, die für Varianten der Einzelheiten reichen Spielraum läßt.

f) Regulation, Selbstdifferenzierung.

Unter Regulation versteht man die Fähigkeit junger Eier und Embryonen, das Ganze nach Verlust von Teilen wieder in richtigen Proportionen herzustellen. Man hat ja ursprünglich Eier in Regulationseier und Mosaikeier eingeteilt, von denen erstere die Regulationsfähigkeit besitzen, letztere nicht. Heute weiß man, daß das nur ein gradueller Unterschied ist. Denn typische Mosaikeier können eine gewisse Regulationsfähigkeit besitzen und typische Regulationseier in ihrer Fähigkeit dazu beschränkt sein. Als das Entscheidende hat sich die Verteilung der organbildenden Stoffe erwiesen: Regulation hat zur Voraussetzung, daß diese in den notwendigen Sorten vorhanden sind. Sind sie

[1]) Von SPEMANN wurde diese Möglichkeit übrigens offen gelassen.

so verteilt, daß etwa eine isolierte Achtelblastomere immer noch alle Stoffe enthält, dann kann sie sich zu einem Ganzen entwickeln, enthält sie aber bei anderer Verteilung der organbildenden Stoffe nur einen Teil dieser Stoffe, dann kann auch nur eine Defektbildung entstehen. Jede Regulation hat also zur Voraussetzung, daß die nötigen Stoffqualitäten gegeben sind. Ist das der Fall, dann hängt der Erfolg von der Fähigkeit ab, diese Stoffe wieder neu zu verteilen. Ist diese nicht oder wenig vorhanden, dann tritt Regulation nicht ein, auch wenn alle Stoffe vorhanden sind (isolierte erste Blastomere von Dentalium). Ist sie nur unter bestimmten Bedingungen vorhanden, dann ist Regulation oder ihr Fehlen möglich (Froschblastomere). Ist sie immer vorhanden, dann erscheinen die typischen Regulationen (Seeigel).

Was ist nun das Hauptcharakteristikum der eintretenden Regulation? Zweifellos die Fähigkeit, die vorhandenen organbildenden Stoffe neu so zu verteilen, daß sie in dem verkleinerten Ganzen (oder dem vergrößerten Ganzen im Fall der Verschmelzungsversuche) wieder die richtige gegenseitige Lage und die richtige Proportion besitzen. In früherer Zeit, als man die Entwicklungsvorgänge ausschließlich unter dem Gesichtspunkt der Zellenlehre betrachtete, schloß man nun, daß im Fall der Regulation die Zellen, die eigentlich das Organ *A* hätten geben sollen, jetzt das Organ *B* geben. Jetzt sehen wir aber, daß für den bis jetzt betrachteten ersten Entwicklungsabschnitt die Betrachtungsweise eine andere sein muß. Es handelt sich nämlich um die Stoffverteilung im ganzen Keim, unabhängig von seiner Einteilung in Zellen. Mindestens bis zum Abschluß der primären Chemodifferenzierung ist der Keim noch ein einheitliches physiko-chemisches System (mehr so bei den typischen Regulationseiern, weniger bei den extremen Mosaikeiern). Dieses System aber besitzt einen Gleichgewichtszustand für seine einzelnen Phasen (die qualitativ verschiedenen Stoffe), der durch die Bedingungen des Gesamtsystems typisch festgelegt ist. Wird nun das Gesamtsystem verändert, etwa durch Reduktion auf die Hälfte ($^1/_2$ Blastomere), so wird sich ein neuer Gleichgewichtszustand herstellen, mit einer Geschwindigkeit, die ceteris paribus von der Beschaffenheit des Substrats und der zu verteilenden Substanzen (Colloidalzustand, Diffusionsgeschwindigkeit) abhängt. Diese verschiedenen Geschwindig-

keiten repräsentieren natürlich die verschiedenen Typen der Plus-Minus-Regulationsfähigkeit.

Wir kehren nun wieder zu dem Keim beim Abschluß der primären Chemodifferenzierung zurück. Wir hatten da zuletzt die entscheidende Entdeckung Spemanns der Organisatoren diskutiert, also das Vorhandensein scharf umschriebener Bezirke, von denen aus, mit Hilfe eines Stoffstroms, andere Teile des Keims zu einer bestimmten Differenzierung angeregt werden. Wir müssen nun versuchen, über diesen Vorgang weitere Klarheit zu erhalten. Betrachten wir zunächst mit Spemanns eigenen Worten, wohin diese Entdeckungen weiter führen[1]): „Die Induktion der Medullarplatte durch die darunterliegende Entomesodermschicht ähnelt einem anderen ebenfalls bei Amphibien beobachteten Entwicklungsvorgang, nämlich der Induktion der Linsenbildung aus der Epidermis durch den anliegenden Augenbecher. Es wurde von verschiedenen Autoren bei verschiedenen Amphibienarten gezeigt, daß die Linsenbildung verhindert oder wenigstens erschwert wird, wenn der Augenbecher fehlt; und andererseits, daß der Augenbecher imstande ist, die undifferenzierte Epidermis zur Linsenbildung anzuregen. Der Augenbecher kann somit als Organisator für die Linse betrachtet werden. Nun hat sich aber der Augenbecher selbst — und das gilt auch für seine Fähigkeit, als Organisator zu wirken — nicht einfach durch unabhängige Differenzierung einer Anlage in der früheren Gastrula entwickelt: im Gegenteil ist die Differenzierung dieser besonderen Anlage selbst von einem äußeren Reiz abhängig. Wir haben gesehen, daß in einem früheren Gastrulationsstadium die präsumptive Augenanlage durch präsumptive Epidermis ersetzt werden kann; man könnte das Implantat so wählen, daß es die Partie der präsumptiven Linse enthielte. In diesem Fall würden die beiden Ektodermschichten ihre Rolle vertauschen: aus dem stimulans würde das stimulatum. Von diesem Gesichtspunkt aus könnte also der Augenbecher als Organisator zweiten Grades bezeichnet werden.

Die Experimentaltatsachen beweisen, daß die gleichen Beziehungen im Fall der Induktion der Medullarplatte durch das Urdarmdach gelten.

[1]) Brit. journ. of exp. biol. Bd. II, S. 503. 1925. Vom Verfasser übersetzt.

Es konnte gezeigt werden, daß ein Stück präsumptiven Ektoderms, etwa präsumptive Medullarplatte, veranlaßt werden kann, sich zu Urdarm zu entwickeln, wenn es in die dorsale Urmundlippe eines anderen Embryos implantiert wird und dann sich invaginiert. Ferner wurde gezeigt, daß ein Stück Urdarm, wenn in die Furchungshöhle verpflanzt, die Bildung einer sekundären Medullarplatte in der indifferenten Epidermis induzieren kann. Kürzlich wurden diese beiden Versuche von Geinitz zu einem vereinigt. Zu Beginn der Gastrulation wurde einem Embryo von Triton taeniatus ein Stück präsumptives Entoderm entnommen, kräftig intravital gefärbt, und in die dorsale Urmundlippe eines anderen ungefärbten Embryos des gleichen Entwicklungsstadiums transplantiert, so daß es eingestülpt wurde und einen Teil des Urdarms bildete. Dann wurde es wieder entfernt und in die Furchungshöhle eines dritten Embryos überführt, der sich im Beginn der Gastrulation befand. Im Verlauf der Gastrulation kam es dort unter das Ektoderm zu liegen und induzierte hier die Bildung einer sekundären Medullarplatte. Wäre dieses Transplantat in seiner normalen Umgebung gelassen worden, so hätte es sich zu Epidermis differenziert, unter dem Einfluß des Urdarms dann zu Medullarplatte, vielleicht in Augenanlagen und hätte dann die Linsenbildung angeregt. In seiner neuen Umgebung wurde es aber selbst zum Organisator, der die Bildung eines Teiles der sekundären Medullarplatte induzierte.

Diese völlige Analogie der beiden Fälle führt zur Schlußfolgerung, daß das Prinzip der fortschreitenden Determination durch die Wirkung der Organisatoren ansteigenden Grades mindestens für die früheren Stadien der Amphibienentwicklung gültig ist."

Diese Sätze Spemanns geben wohl die Quintessenz dessen wieder, was er aus seinen bisherigen Experimenten für unser Problem folgern muß. Allgemein gefaßt, besagt es, daß alle Differenzierung epigenetisch ist und abhängige Differenzierung. Unabhängige Selbstdifferenzierung kann nur dadurch vorgetäuscht werden, daß der betreffende Teil, der experimentell geprüft wird, schon vorher durch die Wirkung anderer Organisatoren seine definitive Determinierung erhalten hat. Das Bild abzuschließen, fügt Spemann an anderer Stelle noch zu[1]): „Die Zeit

[1]) Naturwissenschaften 1924, H. 4, S. 78.

dieser Determination liegt sicher bei verschiedenen Keimarten an verschiedenen Punkten der Entwicklung, sie mag manchmal bis ins Ei zurückverlegt sein. Aber selbst dann spricht viel dafür, daß die richtige Lagerung und Proportion der früh bestimmten Anlagen nach demselben epigenetischen Prinzip zustande kommt, durch determinierende Wirkung der Teile aufeinander."

Wir müssen nun sehen, wie sich diese Tatsachen und unvermeidlichen Schlüsse unserem Gesamtbild der Differenzierung einordnen, was zum Teil schon vorher (siehe die Kurvenabb. 30) geschehen ist. Betrachten wir diese Verhältnisse bei Triton einmal in einem Schema (Abb. 33), das nicht die embryologischen Einzelheiten berücksichtigt, sondern den prinzipiellen Gang der Ereignisse unabhängig von etwaigen Einzelerkenntnissen, die das Detailbild modifizieren könnten[1]). Im ungefurchten wie gefurchten Ei soll zunächst nur eine organbildende Substanz vorhanden sein, deren stoffliche Zusammensetzung sie allein befähigt, weitere solche Stoffe in einer Reaktionskette von bestimmter Geschwindigkeit zu erzeugen. Diese Substanz *A* liegt hier an der Stelle der oberen Urmundlippe und ist von der jeweiligen Unterteilung dieser Stelle durch Zellen unabhängig, sie gehört dem System des Ganzen an. Abb. 33, 1 schematisiert diesen Zustand, *A* ist die Blastoporussubstanz, und das Maß der Unterteilung des Keims in Zellen (z. D.) ist durch die Zellgröße der Zellen in der linken Hälfte der Abbildung symbolisiert. In 2 sehen wir dann einmal die Verlagerung des Organisators in das Urdarmdach bei der Gastrulation (*B*) und die fortschreitende determinierende Wirkung auf die Epidermis, symbolisiert durch das Fortschreiten der Substanz *D*. Im nächsten Stadium 3 wirkt das Urdarmdach als Organisator der Medullarplatte, indem die Substanz *B* die organbildende Substanz *C* nach außen abgibt. Die fortschreitende Zelldifferenzierung des Keims ist durch die epitheliale Einstülpung vorn am Keim symbolisiert (Z. D.). Im Stadium 4 ist dann angenommen, daß bei weiterer zellulärer Differenzierung, symbolisiert durch Faltung von Z. D., die Substanz *C* der Medullarplatte in drei verschiedene Stoffe C_1, C_2, C_3 zerfällt, von denen C_1 die Determinierung der Augenanlage bedeuten soll. Diese selbst gibt in Abb. 5 den Stoff *E* ab, der wieder die Linsenbildung determiniert. In Abb. 6 soll

[1]) Also z. B. die oben erwähnten Befunde von GOERTTLER.

dann aus der Ventralseite des Keims sich als Produkt einer (noch unbekannten) vorhergehenden organbildenden Substanz die Determinierung

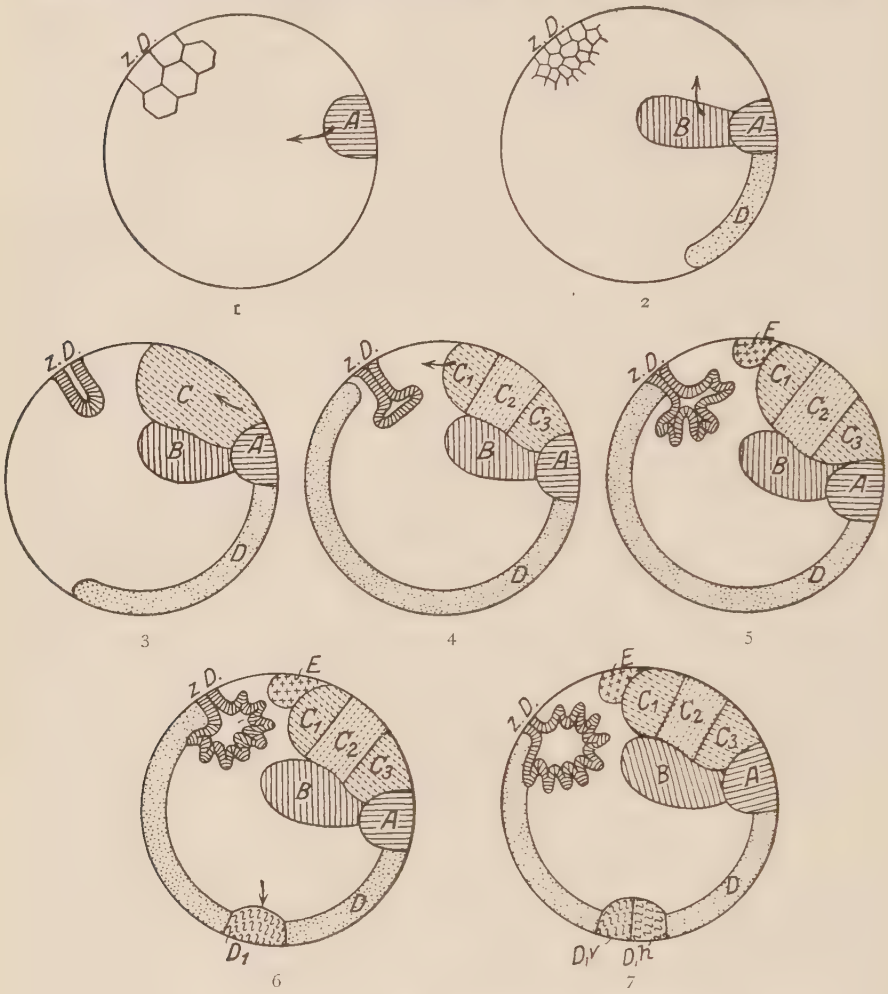


Abb. 33. Schema der Chemodifferenzierung des Tritoneies.

der Extremitätenknospe D_1 ergeben, die dann auf dem nächsten Stadium wieder in zwei Stoffe D_v und D_h zerfällt, die stoffliche Grundlage für die dorsale und ventrale Extremitätenfläche. In dieser Weise könnten wir also etwa die Kette der abhängigen Differenzierungen durch die Wirkung der Organisatoren uns schematisch darstellen, deren Resultat dann

eine mit bestimmter Geschwindigkeit fortschreitende Chemodifferenzierung ist, die gleichzeitig mit der zellulären Embryonaldifferenzierung verläuft, von dieser aber nur so weit abhängig ist, als die Anordnung der Zellen und Zellschichten das physikalisch-chemische Gleichgewicht des Systems verändert und damit die spezielle Verteilung der Stoffe beein-

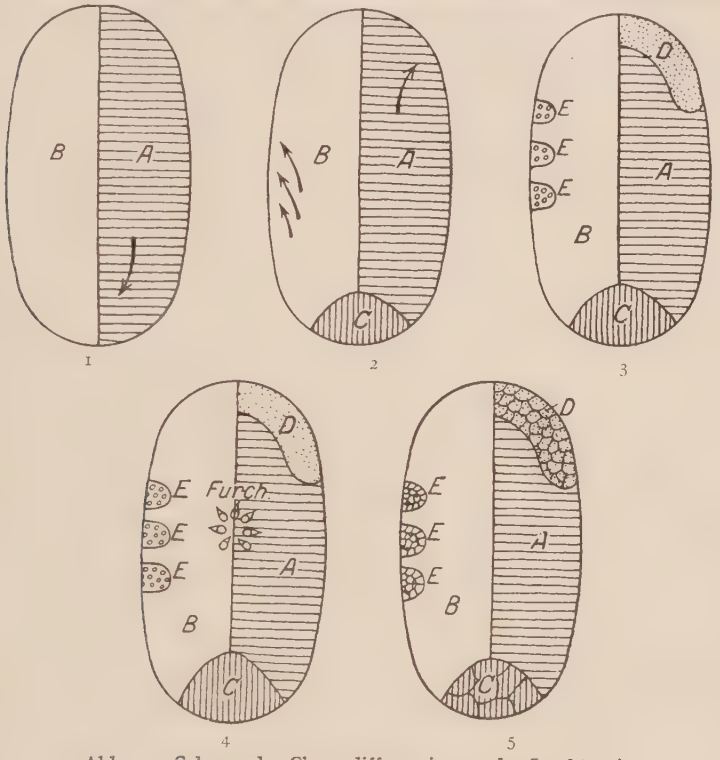


Abb. 34. Schema der Chemodifferenzierung des Insekteneies.

flußt. Stellen wir dem nun in Abb. 34 die Verhältnisse eines extremen Mosaikeies gegenüber, wie es etwa das Insektenei ist[1]). Auch hier können wir die gleiche Kette von Chemodifferenzierungen annehmen, die wir als die Bildung der Substanzen *A*—*E* symbolisiert haben und bei deren Entstehung die vorhergehenden immer die folgenden erzeugen, also als Organisatoren für sie dienen. Das Wort Organisator paßt hier nur deshalb nicht, weil die Geschwindigkeit der Chemodifferenzierung und die

[1]) Siehe Anm. S. 126.

der zellulären Organisation eine sehr verschiedene ist. Erstere verläuft nämlich schon größtenteils im Ei und ist somit weitgehend vollzogen, wenn die zelluläre Differenzierung, die Furchung beginnt (Stadium 4). Die Zellen wandern dann in die chemodifferenzierten Areale, und erst dann beginnt die gemeinsame Entwicklungsarbeit, die nun natürlich von Anfang an als unabhängige Selbstdifferenzierung erscheint. Selbstdifferenzierung und abhängige Differenzierung erweisen sich also zunächst für diese ersten Entwicklungsvorgänge als der gleiche Vorgang, verschieden nur durch die relative zeitliche Lage der Chemodifferenzierung und der zellulären Differenzierung.

g) Chemodifferenzierung und zelluläre Differenzierung.

Nun müssen wir weiterhin versuchen, über die gegenseitigen Beziehungen dieser beiden Differenzierungsvorgänge ins klare zu kommen. Von der Chemodifferenzierung sahen wir, daß sie qualitativ eine Reaktionskette darstellt, die mindestens zum großen Teil, wenn nicht ganz, von den Genen des Eikerns katalysiert wird und mit einer bestimmten Geschwindigkeit fortschreitet. Die zelluläre Differenzierung, also zunächst die Furchung, schreitet unabhängig davon ebenfalls mit einer bestimmten Geschwindigkeit fort; alle bekannten Tatsachen sprechen dafür, daß sie zunächst ebenfalls nur vom Ei kontrolliert wird. Unter diesen Umständen ist es gar nicht nötig, daß irgendwelche Gene vorhanden sind, die die erste zelluläre Entwicklung bedingen. Denn gegeben den Beginn der Zellteilung durch den Befruchtungs- oder Parthenogenesereiz und gegeben die physikalisch-chemischen Bedingungen des ganzen Systems, also des Eies, dann ist Größe und Anordnung der Zellen eine passive Konsequenz dieser Bedingungen. Dieser Zustand muß aber auch für weitere Entwicklungszustände der gleiche sein, insofern als spezifische Zelldifferenzierungsvorgänge, wie die Einfaltung einer epidermalen Zellfläche zum Neuralrohr, zur Voraussetzung haben, daß die betreffenden Zellgruppen die vom Organisator gelieferten formbildenden Substanzen enthalten. (Das mag eine ganz grob-chemische Angelegenheit sein, bestimmter kolloidaler Zustand, bestimmte Oberflächenspannungsverhältnisse.) Die Frage ist nur, ob diese Kette der Chemodifferenzierung allein genügt, die zellulären Differenzierungsvorgänge als

passive Folge zu erklären. Es scheint nun, daß die meisten Entwicklungsmechaniker zur Vorstellung gelangt sind, daß etwa zur Zeit der Gastrulation auch die väterlichen Gene anfangen wirksam zu werden[1]). Das würde aber folgendes bedeuten.

In allen Zellen sind die gleichen Gene vorhanden. Wir sahen schon, wie diese aktiviert werden, das heißt zu katalysieren beginnen, sobald das richtige Substrat vorhanden ist. Auf diese eingeleiteten Reaktionsketten führten wir ja schon die ganze Chemodifferenzierung zurück. Es wird aber außerdem auch solche Reaktionen geben, für die in allen Zellen ebenso wie die Gene so auch die nötigen Substrate vorhanden sind, also gewisse allgemeine, elementare Reaktionsabläufe im Gegensatz zu den speziellen, die ein ganz besonderes, nicht primär vorhandenes Substrat erfordern.

Wenn nun nach einer bestimmten Zeit solche allgemeine Reaktionen in allen Zellen zu einem wirksamen Quantum von Stoffen geführt haben, so finden sich nun die betreffenden Stoffe an verschiedenen Stellen des Keims infolge der gleichzeitig erfolgten Chemodifferenzierung (auf Grund der „speziellen" Reaktionen) in ganz verschiedener Lage. Sagen wir etwa, das Gen *A* habe den Stoff *a* erzeugt, der in allen Zellen zur Verfügung steht. Nur am Blastoporus soll aber als Folge der primären Differenzierung ein anderer Stoff vorhanden sein, mit dem *a* so reagiert, daß die Oberflächenspannung herabgesetzt wird, somit eine Invagination erzeugt wird. Dann müßte zu ganz bestimmter Zeit — bedingt durch die Geschwindigkeit der Erzeugung des Stoffes — und an ganz bestimmtem Ort — bedingt durch die Verteilung der Stoffe der primären Chemodifferenzierung — sich ein zellulärer Differenzierungsvorgang vollziehen. Genau der gleiche Stoff *a* mag aber auch an einem anderen Punkt des Keims mit einem anderen Produkt der primären Chemodifferenzierung zusammentreffen und zu einer Reaktion führen, die eine ganz andere physikalisch-chemische Konsequenz nach sich zieht, deren zelluläre Folge z. B. die Spaltung einer Zellschicht ist. Dann hätte das gleiche Gen an ganz verschiedenen Stellen des Keims zu ganz verschiedenen Entwicklungsvorgängen geführt. Ein jeder solcher Entwicklungsvorgang hat aber dann mehrere Konsequenzen. Erstens werden

[1]) Siehe vor allem Boveri (1918).

die Bedingungen des ganzen Systems geändert, was die Lokalisation der organbildenden Stoffe (Richtung des Determinationsstroms, Art der Schichtung) beeinflußt. Zweitens werden neue chemische regionale Unterschiede geschaffen, in denen weitere genbedingte Reaktionen eine weitere Verschiedenheit von Substrat und physikalischen Bedingungen finden, die nun eine weitere Reaktion nach verschiedenen Wirkungsweisen an verschiedenen Stellen des Keims ermöglichen. Damit werden aber die zellulären Differenzierungsvorgänge gegenüber denen der Chemodifferenzierung immer wichtiger. Denn einmal werden die sekundären und tertiären Chemodifferenzierungen immer mehr von der zellulären Differenzierung, die die neuen Systembedingungen schafft, abhängig, andernteils werden die zellulären Differenzierungen immer mehr zur mechanischen Voraussetzung für weitere Differenzierungsvorgänge. So geht der Zustand der primären Chemodifferenzierung mit weitgehender Unabhängigkeit von zellulärer Differenzierung allmählich in den Zustand über, in dem die zellulären Differenzierungen im Vordergrund stehen. Rein mechanisch sind aber diese über große Strecken der Entwicklung hin relativ einfacher Natur, Faltungen, Einstülpungen usw. Es ist daher im Zusammenwirken mit der primären Chemodifferenzierung nur eine sehr geringe Zahl von Genen[1]) nötig, deren Reaktionsprodukte, zu bestimmter Zeit erzeugt, an den chemisch differenzierten Stellen des Systems verschiedene Effekte haben. Wozu noch kommt, daß die gleiche Reaktion in ihrer Geschwindigkeit ja auch von der Umgebung abhängig ist (man denke etwa an die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von der H-Ionenkonzentration), wodurch die gleichen Gene auch noch an verschiedenen Stellen eine verschiedene zeitliche Wirkung erhalten können. Das gleiche gilt nun für alle weiteren Entwicklungsvorgänge, jede

[1]) Wir haben wenigstens für einen Teil der primären Chemodifferenzierungen schon oben gezeigt, daß Beweise dafür vorliegen, daß sie von mendelnden Genen bedingt sind. Für die eigentliche Embryonalperiode sind solche Fälle noch nicht bekannt, doch können wir indirekt darauf schließen, daß auch hier mendelnde Gene im Spiel sind, da wenigstens für die Embryonalentwicklung der Echinodermen einmal die Beziehung zu den Chromosomen bekannt ist (Baltzer usw.), sodann Dominanzverhältnisse in Erscheinung treten können, die denen mendelnder Charaktere parallel sind (Herbst, Loeb usw.).

neue Reaktion schafft neue lokalisierte Verschiedenheiten und damit weitere Verschiedenheiten in den Wirkungsmöglichkeiten des gleichen Gens. Nehmen wir nun noch dazu, daß jede Reaktion in Wirklichkeit eine Kette von zwangsläufig folgenden Reaktionen darstellt, so läßt sich vielleicht ohne Überanstrengung der Phantasie ausmalen, wie weitgehend wenige Ausgangsbedingungen, nämlich einige Gene, die die primäre Chemodifferenzierung in Gang setzen, und einige weitere, die während der Entwicklung zu wirksamen Reaktionen führen, das komplizierte Zusammenspiel der Entwicklungsabläufe erklären.

B. Die Determinationspunkte.

Wenn wir nun das Zusammenspiel der Reaktionsabläufe betrachten, so ist ihr genereller Effekt das „Auftreten von Determinationspunkten" zu bestimmter Zeit an bestimmtem Ort: Also zu einem bestimmten Zeitpunkt ist etwa ein bestimmter Teil des Keims determiniert, die dorsale Embryohälfte zu liefern. In diesem Teil treten ebenfalls nach bestimmter Zeit in der ausgeführten Weise sekundäre Determinationspunkte auf, sagen wir für Epidermis und Urdarm. Dann kommt das dritte Determinationspunktsystem, z. B. innerhalb der Epidermis das Nervenrohr; in diesem folgen die Determinationspunkte vierten Grades für Augenanlage, Medulla usw. Und so geht es immer weiter, die ganze Entwicklung in ein nach Reihenfolge, Zeit und Ort festgelegtes System von Determinationspunkten zerlegend, die uns dann nach allem vorhergehenden als die sichersten Marken dafür dienen, daß Entwicklung (Vererbung) im wesentlichen durch das genbedingte System der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten erklärt wird[1]).

a) Material der Intersexualitätsexperimente.

Da die Gesamttheorie von den Intersexualitätsexperimenten ihren Ausgang genommen hat, so wollen wir zunächst das Material betrachten, das sie für dieses Problem der Determinationspunkte geliefert haben.

[1]) In seinem Vortrag von 1924 bemerkt Spemann: „Es bedarf wohl nur des Hinweises, daß sich diese Anschauung in jedem Fall nur durchführen läßt für Entwicklungsprozesse, welche unabhängig nebeneinander herlaufen." Die vorhergehenden Ausführungen zeigen m. E., daß sie auch die Vorgänge der abhängigen Differenzierung mit einbegreifen.

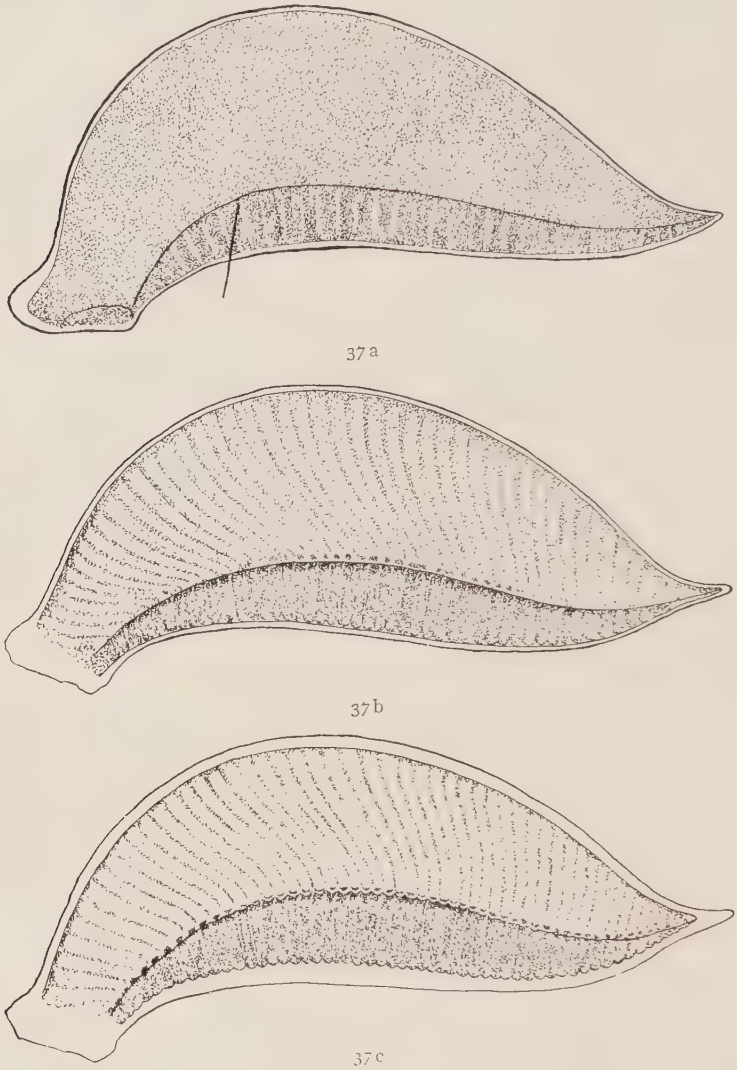
Abb. 35. Links oben fast weibliche, rechts unten männliche Antenne von L. dispar, dazwischen verschiedene Intersexualitätsstufen.

Intersexualität besteht bekanntlich darin, daß an einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung, dem Drehpunkt, das Geschlecht umschlägt, und die Entwicklung, die bis dahin mit dem einen Geschlecht begonnen hatte, nunmehr mit dem anderen Geschlecht zu Ende geführt wird. Es müssen also vom Drehpunkt ab nicht nur alle Differenzierungsvorgänge des einen Geschlechts beginnen, sondern auch die des anderen Geschlechts aufhören. Das ist in der Tat der Fall; aber es gibt einige Ausnahmen und die beziehen sich auf unser jetziges Problem: manche Organe führen auch nach dem Drehpunkt noch ihre Entwicklung zu Ende, und zwar sind das solche Organe, die in dem anderen Geschlecht

Abb. 36. Antenne eines stark intersexuellen ♂ von L. dispar.

kein Homologon haben, dessen Entwicklungsweg sie nach dem Drehpunkt einschlagen könnten. Eine kleine Überlegung zeigt, daß dies der Fall ist, wenn die betreffenden Organe zur Zeit des Drehpunktes bereits ihren Determinationspunkt überschritten haben. Ein gutes Beispiel bietet die intersexuelle Umwandlung der Antenne von L. dispar. Das ♂ besitzt Antennen mit zwei Reihen langer Seitenäste (Abb. 35); beim ♀ sind diese Äste nur rudimentär. Wird das ♀ intersexuell, so verlängern sich diese Seitenäste proportional dem Grad der Intersexualität, d. h. vom Drehpunkt ab wachsen die Seitenfiedern aus, bis das unabhängig determinierte Ende der Entwicklung dem Vorgang ein Ende setzt. Bei männlicher Intersexualität aber bleiben die Antennen bis in hohe Intersexualitätsgrade hinauf männlich, und dann wird zuerst die innere Fiederreihe weiblich, während die äußere noch männlich bleibt (Abb. 36). Und erst die nächsthöhere Intersexualitätsstufe führt zur weiblichen Antenne. Der merkwürdige Punkt hier ist, daß in dem

genannten Stadium die äußere Fiederreihe männlich bleibt, die innere aber weiblich wird. Die Entwicklungsgeschichte des Organs zeigt, warum:



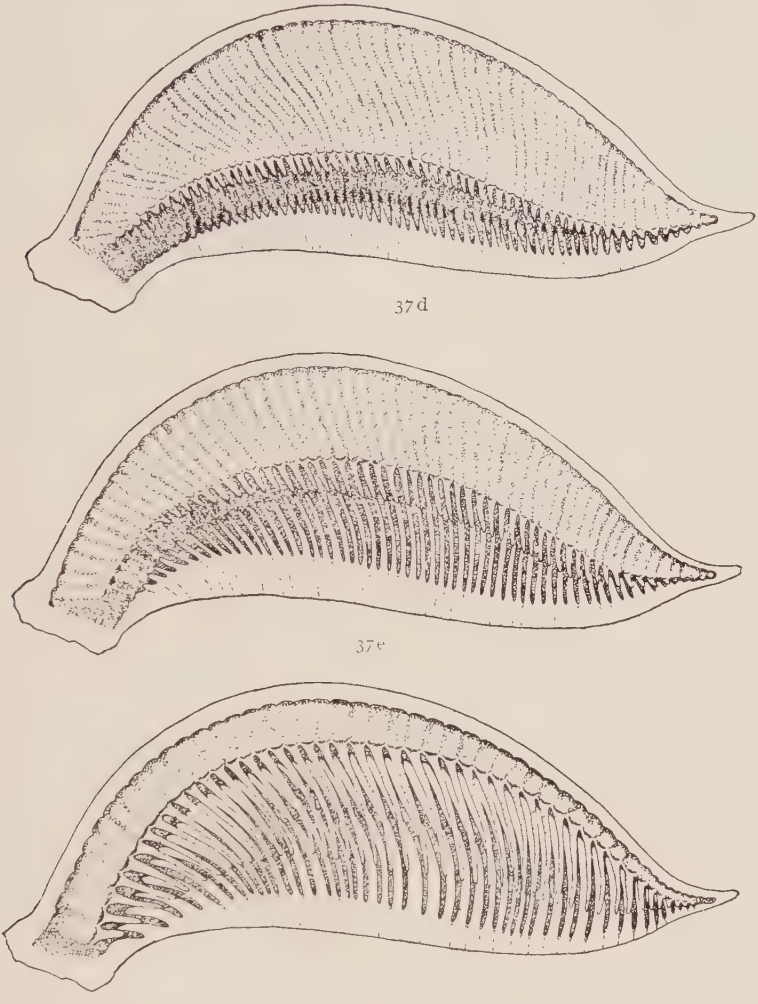
37a

37b

37c

es entwickelt sich nämlich zuerst die äußere Fiederreihe und dann erst die innere (Abb. 37). Der allererste Anfang der Entwicklung ist aber für beide Geschlechter gleich, und erst die weiteren Schritte sind für die Ge-

schlechter verschieden: es hat somit die äußere Fiederreihe bereits ein Stück Weg männlicher Entwicklung zurückgelegt, wenn die innere noch



37d 37e 37f

Abb. 37a—f. Stadien der Entwicklung der männlichen Antenne von L. dispar.

auf einem beiden Geschlechtern gleichen Entwicklungsstadium steht. Tritt nun auf diesem Stadium der Drehpunkt ein, so differenziert sich die innere Reihe noch weiblich; die äußere aber bleibt nicht etwa stehen,

sondern vollendet ihre männliche Entwicklung. Tritt der Drehpunkt etwas später ein, so vollenden beide Reihen die männliche Entwicklung. Es muß also auf einem Stadium, das zwischen dem ersten Auftreten der Fiederknospen und ihrem Auswachsen über die spätere weibliche Länge hinaus liegt, das Schicksal der Antennenfieder definitiv determiniert sein: nach diesem Determinationspunkt ist eine Reaktion mit den weiblichen „Hormonen" nicht mehr möglich.

Ein paralleler Fall findet sich im Kopulationsapparat, der besonders

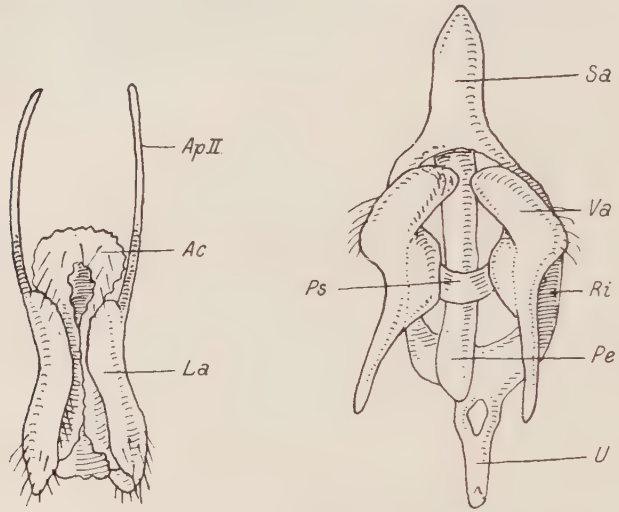


Abb. 38. Links weiblicher, rechts männlicher Kopulationsapparat von L. dispar. *Ac* Analconus, *Ap II* Muskelsymphysen, *La* Labien, *Pe* Penis, *Ps* Penisscheide, *Ri* Segmentring, *Sa* Sarrus, *U* Uncus, *Va* Valve.

geeignet ist zur Demonstration des ganzen Intersexualitätsprinzips. Der weibliche Apparat besteht aus einem Rudiment des 12. Segments und zwei dahinterliegenden klappenförmigen Labien; im männlichen Apparat ist das gleiche Segment als Ring chitinisiert, den paarigen Labien ist der hakenförmige Uncus homolog. Dazu kommen aber noch die beiden zangenförmigen Valven und der dazwischenliegende Penis, die kein Homologon im weiblichen Geschlecht haben, sondern sich aus einer rein männlichen Embryonalanlage, Herolds Organ, differenzieren (Abb. 38). Wird nun ein Weibchen intersexuell, so beginnt ganz nach Erwartung ein Heroldsches Organ vom Drehpunkt ab sich zu differen-

zieren und entwickelt sich bis zum unabhängig determinierten Ende der Entwicklung, d. h. erreicht je nach dem Grad der Intersexualität ein mehr oder minder weit fortgeschrittenes Entwicklungsstadium. Die Teile aber, die beim Weibchen ein Homologon haben, entwickeln sich vom Drehpunkt ab männlich. Bei männlicher Intersexualität werden aber die letztgenannten Teile nach Erwartung mehr oder weniger weiblich, je nach der Lage des Drehpunktes. Die Derivate des Heroldschen Organs, das schon lange vor dem Drehpunkt da war, da es sich schon in der jungen Raupe entwickelt, vollenden ihre Entwicklung rein männlich. Sie müssen also, genau wie die Antennenfiedern, schon vorher definitiv determiniert gewesen sein. In diesem Fall läßt sich aber die genaue Lage des Determinationspunktes nicht festlegen, weil die betreffenden Intersexualitätsstufen fehlen.

Ein drittes Beispiel, das uns später noch zu weiteren interessanten Erörterungen führen wird, bildet der Flügel der intersexuellen Männchen. Der männliche Flügel ist dunkel gefärbt, der weibliche weiß; auch sind die Schuppenformen verschieden. Tritt beim Weibchen der Drehpunkt ein, so wird der Flügel dunkel wie beim Männchen, da der Pigmentierungsvorgang erst sehr spät in der Entwicklung eintritt. Alle weiblichen Intersexe haben somit männliche Flügelfarbe. Demnach sollten alle männlichen Intersexe weibliche Färbung haben. Das ist aber nicht der Fall. Vielmehr stellt der Flügel der intersexuellen ♂♂ ein Mosaik männlicher und weiblicher Stellen dar, das eine ganz unregelmäßige Scheckung ergibt. Die Gesamtmasse weiblicher Teile ist aber genau proportional dem Maß der Intersexualität, welches sich aus der gesamten übrigen Organisation ergibt (Abb. 39)[1]. Eine entwicklungsgeschichtliche Untersuchung zeigt nun, daß schon in frühen Entwicklungsstadien die später männlichen und weiblichen Bezirke voneinander deutlich abgegrenzt sind: die männlichen Teile haben noch weiche blutgefüllte Schuppen, die weiblichen Teile schon feste, luftgefüllte (Abb. 40). Die beiderlei Bezirke haben somit eine verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeit.

Wie ist nun auf Grund aller genannter Tatsachen eine Erklärung des intersexuellen Flügelmosaiks möglich? Ein jeder Versuch muß davon ausgehen, daß für diese intersexuellen Individuen das Zeitgesetz

[1]) Siehe außer den Arbeiten des Verfassers Minami (1925).

der Intersexualität für alle Organe außer der Flügelbeschuppung gilt. Während alle Organe ihre geschlechtliche Determination vom Dreh-

Abb. 39. Verschieden intersexuelle ♂♂ von L. dispar.

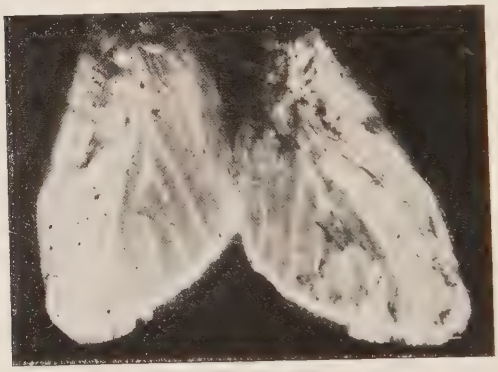


Abb. 40. Entwicklungsstadium eines männlich-intersexuellen Flügels von L. dispar.

punkt an als Ganzes ändern, werden in der Flügelentwicklung nur Mosaikteile betroffen. Es wäre nun absurd, für den Flügel allein ein differentes Erklärungsprinzip zu suchen, etwa abnorme Verteilung der *X*-Chromosomen, besonders, da ja auch der Mosaiktyp in bestimmten

Fällen weiblicher Intersexualität als Ausnahme vorkommt; vielmehr muß die Besonderheit auf irgendeiner Eigenart der Entwicklungsphysiologie beruhen. Auf der Suche nach ihr müssen nun folgende Punkte berücksichtigt werden:

Die relative Größe männlicher und weiblicher Mosaikbezirke ist genau proportional dem Maß der Intersexualität, wie es aus dem Gesamtbild des Körpers bestimmt ist. Daraus folgt, daß die relative Größe der Flecke (männliche bei weiblicher, weibliche bei männlicher Intersexualität) abhängig ist von der früheren oder späteren Lage des Drehpunktes. Da die Quantität der Mosaikteile, die einer bestimmten Intersexualitätsstufe entspricht, keiner Regel in bezug auf die Lage auf den vier Flügeln unterworfen ist, so muß die Ursache der Mosaikbildung alle vier Flügel als Einheit treffen. Die Anordnung der Mosaikbezirke ist zwar scheinbar regellos, aber bei Betrachtung zahlreicher Individuen zeigt sich doch, daß insofern eine Regel besteht, als die Anordnung immer einem Bild entspricht, das entstehen würde, wenn von der Flügelwurzel aus in der Richtung der Adern ein Pigmentstrom bestimmter Quantität sich über den Flügel ergießt. Eine Erklärung der Ursache der Mosaikbildung muß sich also in Form eines derartigen Bildes ausdrücken lassen. Adern und Zickzackbinden spielen eine Rolle als Grenzen der Mosaikflecken. Irgendeine entwicklungsgeschichtliche Beziehung zwischen beiden muß also bestehen. Der Flügel ist ein selbstdifferenzierendes Organ. Denn Kopeč zeigte, daß bei Transplantation von Flügelanlagen auf Raupen des anderen Geschlechts der Flügel seine geschlechtliche Determination beibehält. Dies zeigt sich auch in der Tatsache (wie oben erwähnt), daß die Mosaikteile ihr spezifisch geschlechtliches Wachstum und ihre Differenzierungsgeschwindigkeit beibehalten. Dies schließt die Anteilnahme des Blutstromes, etwa durch mitgeführte Hormone, aus.

Wenn wir nun unter Berücksichtigung dieser Punkte einen Ausgangspunkt für eine Erklärung suchen, so ist er vielleicht in erster Linie in folgender Tatsache gegeben: Nach Eintritt des Drehpunktes nimmt beim Mosaiktyp nicht die ganze Fläche des Flügels den Charakter des anderen Geschlechts an, sondern ein je nach der zeitlichen Lage des Drehpunktes größerer (später Drehpunkt) oder kleinerer (früher Drehpunkt) Teil der Fläche vollendet seine Entwicklung gemäß dem ur-

sprünglichen Geschlecht. Dies besagt mit anderen Worten, daß die Zellen des Teils, der sich nicht mehr ändert, definitiv determiniert sind. Damit sind wir wieder bei den Determinierungspunkten angelangt, die uns schon bei der Antenne begegneten und die später nochmals besprochen werden sollen. Nun wissen wir jetzt durch SPEMANNS glänzende Experimente etwas sehr Wichtiges über diese Determinationspunkte. SPEMANN zeigte bekanntlich, daß zu Beginn der Gastrulation (beim Tritonei) ein Stück Ektoderm in einer gewissen Entfernung über dem Urmund noch so weit indifferent ist, daß es sowohl zur Medullarplatte als auch zur Epidermis werden kann, je nach dem Ort, an den es verpflanzt wird, und dem Einfluß der Umgebung, unter den es dadurch gerät. Entnimmt man aber nun dem Keim im selben frühen Entwicklungsstadium ein Probestück ganz nahe über dem Urmund und verpflanzt es ins Ektoderm eines anderen Keims, in den Bereich von dessen späterer Epidermis, so wird es nicht auch zu Epidermis, sondern zur Medullarplatte. Es entwickelt sich also nicht ortsgemäß sondern herkunftsgemäß weiter. Demnach scheint ein solches Probestück nahe dem Urmund schon weiter in der Entwicklung fortgeschritten, schon fester determiniert zu sein als in größerer Entfernung vom Urmund; oder mit anderen Worten, die „Determination scheint vom Urmund aus nach vorn fortzuschreiten". An anderer Stelle spricht dann SPEMANN auch direkt von einem „Differenzierungsstrom"; wir wollen statt dessen in gleicher Bedeutung die Bezeichnung „Determinationsstrom" benutzen (ohne die Spezialfrage anzuschneiden — s. o. — wieweit das Vorwachsen des Urdarmdachs seine eigentliche Ursache ist).

Dieser Begriff scheint uns nun die vollständige Erklärung unseres Problems zu enthalten (siehe GOLDSCHMIDT (1922)). Wir schließen: Für die Schuppenbildungszellen des Flügels gibt es zeitliche Determinationspunkte, nach deren Eintritt das Schicksal der Zelle, also auch ihre Entwicklung zu einer weiblichen oder männlichen Schuppe, festgelegt ist. Dieser Determinationspunkt tritt (wenigstens bei den Mosaiktypen, siehe später) nicht gleichzeitig auf der ganzen Flügelfläche ein, sondern schreitet, von der Flügelbasis sich langsam über den ganzen Flügel ergießend, als „Determinationsstrom" vor. Wenn nun im Falle der Intersexualität der Drehpunkt eintritt, so werden alle Flügelteile, die der

Determinationsstrom noch nicht erreicht hat, ihr Geschlecht wechseln, alle aber, die er schon erreicht hat, ihre einmal eingeschlagene, geschlechtliche Differenzierungsrichtung beibehalten. So ist das geschlechtliche Flügelmosaik nichts anderes als eine Art Farbenphotographie (bildlich gesprochen) des Determinationsstroms!

Wir sehen somit auch hier zeitlich festgelegte Determinationspunkte. Ihre Reihenfolge ist wie im Amphibienkeim gegeben durch die Ausbreitung einer lokalisiert gebildeten Substanz, in diesem Fall einer, die die Entwicklungsgeschwindigkeit reguliert (s. später bei Muster) durch eine Reaktion mit den männlichen Hormonen in jeder Zelle. Nach Eintritt dieser Reaktion ist die betreffende Zelle in ihrem weiteren Entwicklungstyp determiniert. Die Richtung und Ausbreitung des Stromes ist aber eine Funktion der physikalisch-chemischen Bedingungen des Gesamtsystems, in diesem Fall der Flügelanlage.

In diesem Fall läßt sich nun der Determinationsstrom vielleicht etwas näher analysieren. Seine Ausbreitung von der Flügelwurzel aus, also von der Stelle, von wo das junge Flügelchen ernährt wird, legt es nahe, daß es sich hier um irgendwelche Stoffwechselprodukte des Gesamtorganismus handelt, die von hier aus in den Flügel eintreten und nach den Bedingungen des Systems sich in seinen Epithelzellen ausbreiten[1]). Bekanntlich ist aber der Stoffwechsel bei den Geschlechtern sehr verschieden. Es werden somit nur in dem männlichen Geschlecht die Stoffe vorhanden sein, die mit dem Chemismus jeder Epithelzelle so reagieren, daß die langsame Schuppenentwicklung erfolgt. Der Determinationspunkt ist also das Eintreten dieser Reaktion. Da mit dem Drehpunkt die Zufuhr des betreffenden Stoffes aufhört, findet in den Zellen, zu denen er noch nicht gelangt ist, die Reaktion nicht statt, und sie können ihrer neuen Determinierung folgen. Da die Quantität des Stoffes der Zeit proportional ist, die zur Verfügung stand, so erklärt es sich somit, warum, trotz irregulärer Verteilung des geschlechtlichen Mosaiks, seine Gesamtquantität (♂:♀) für jeden Intersexualitätsgrad konstant ist.

[1]) Allerdings könnte auch der Verlauf der Zellteilungen, also die Richtung des Flächenwachstums, das Entscheidende sein. Da aber auch diese irgendwie stoffbedingt ist, so käme das letzten Endes auf das gleiche hinaus.

b) Nochmals über Selbstdifferenzierung.

Das letzte Beispiel gibt uns Gelegenheit, nochmals auf die Beziehungen zwischen Selbstdifferenzierung und abhängiger Differenzierung zurückzukommen. Das Experiment von Kopeč hatte gezeigt, daß das Flügelchen in bezug auf seine geschlechtliche Differenzierung ein selbstdifferenzierendes System ist. Die Tatsachen des Gynandromorphismus beweisen weiterhin, daß bei den Insekten eine jede Zelle in ihren geschlechtlichen Eigenschaften von ihrem Geschlechtschromosomenbestand determiniert wird, also auch selbstdifferenzierend ist. Hier sehen wir nun, daß innerhalb des selbstdifferenzierenden Organs, aus selbstdifferenzierenden Zellen bestehend, trotzdem noch eine abhängige Differenzierung besteht, nämlich der von der Flügelwurzel ausgehende Determinationsstrom.

Die Determination ist somit sowohl ein Produkt der abhängigen Differenzierung, d. h. der stofflichen Beziehung des Organs zum Ganzen, als auch der unabhängigen, d. h. den in der Einzelzelle selbständig verlaufenden Reaktionen, die ihr einen bestimmten chemischen Zustand verleihen. Wenn man den richtigen Punkt des Angriffs der Analyse findet, dürfte sich also jede Selbstdifferenzierung auch als abhängige Differenzierung erweisen und auch jede abhängige Differenzierung als Selbstdifferenzierung, vielleicht mit Ausnahme der primären Chemodifferenzierung. Als Beispiel möge vielleicht die Linsenbildung der Amphibien dienen, für die der Augenbecher gewöhnlich der Organisator ist, d. h. von dem Augenbecher diffundieren in die Epidermis Stoffe (auch ein Determinationsstrom), die mit den Epidermiszellen zur Linsenbildung reagieren, also abhängige Entwicklung. Gelegentlich differenziert sich aber auch eine Linse ohne den Augenbecher, also als Selbstdifferenzierung[1]). Die betreffenden Stoffe müssen dann eben auf anderem Weg zur Epidermis gelangt sein, und es liegt praeter propter doch abhängige Differenzierung vor.

c) Beziehung zu Genen.

Die Theorie der von abgestimmten Genquantitäten abhängigen abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten muß einmal zeigen, daß die

[1]) Siehe z. B. v. Ubisch (1915).

Entwicklung sich tatsächlich in solche abgestimmten Reaktionsabläufe auflösen läßt und ferner, daß diese von mendelnden Genen abhängig sind. Für die erste Chemodifferenzierung des Eies wurde beides gezeigt. Dagegen ist es für die dann folgende Reaktionskette der nächsten embryonalen Determinierungsvorgänge zwar möglich, das Prinzip der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten aufzuzeigen, nicht aber ihre Genbedingtheit. Denn in der Regel sind diese Prozesse für nahestehende Formen identisch und somit der Nachweis mendelnder Gene unmöglich. Je mehr wir uns aber den späteren Entwicklungsvorgängen nähern, um so mehr ergibt sich die Möglichkeit, wieder Entwicklungsvorgänge zu studieren, deren Genbedingtheit entweder direkt erwiesen ist oder doch aus Analogiefällen erschlossen werden kann. Wenn aber die ganze Kette für die ersten und letzten Entwicklungsvorgänge bekannt ist, so ist kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß die dazwischenliegenden anderen Gesetzen gehorchen sollten, auch wenn zunächst mendelnde Gene, die sie bedingen, noch nicht bekannt geworden sind. (Diese Bemerkungen zeigen übrigens, warum ich, in Übereinstimmung mit Spemann, bisher noch keinen Grund sehen konnte, Haeckers Bezeichnung Phänogenetik für die entwicklungsgeschichtliche Erforschung jener späteren Differenzierungsvorgänge zu übernehmen, obwohl ich mit ihm völlig übereinstimme in der Wertung solcher Untersuchungen. In jener Bezeichnung liegt aber eine Art von Anspruch auf Entdeckung eines neuen Wissenschaftszweiges versteckt, der mir für die Bearbeitung eines Teilproblems der Entwicklungsphysiologie nicht berechtigt erscheint. Diese Bemerkung richtet sich natürlich ebensosehr gegen mich selbst, wie gegen Haecker, da ich solche Untersuchungen mit ihm gleichzeitig begonnen und in ihrer Bedeutung erkannt habe.)

d) Weitere Beispiele.

Wir wollen nun noch ein Beispiel für die erblich festgelegte zeitliche Lage von Determinationspunkten aus der mittleren Stufe der Organdifferenzierung kennenlernen, das in den bekannten Extremitätentransplantationen von Harrison und neuerdings Brandt gegeben ist. Harrison zeigte zunächst für das sogenannte Schwanzknospenstadium der Amblystomalarve, daß der Gewebeteil, aus dem sich die Extremität

entwickeln wird, ein harmonisch-äquipotentielles System ist. Das bedeutet also (s. o.), daß eine Chemodifferenzierung entweder noch nicht vorhanden oder noch nicht definitiv lokalisiert ist. Er zeigte ferner, daß diese Extremitätenknospe ein selbstdifferenzierendes System ist, also wie man jetzt sagen würde, ein außerhalb liegender Organisator nicht für seine Differenzierung nötig ist. Eine Ausnahme davon macht die dorsoventrale Differenzierung, die von der jeweiligen Umgebung induziert wird: eine Knospe der rechten Seite liefert, nach links transplantiert, eine linke Extremität. Wenn wir diese Grundtatsachen, von der Fülle der weiteren Einzelheiten abgesehen, in gleicher Weise beschreiben wollen, wie das in unseren bisherigen Erörterungen geschehen ist, so würden wir etwa sagen: die Extremitätenknospe ist, genau wie auf früheren Stadien der ganze Keim, ein einheitliches physikalisch-chemisches System, das entweder noch keine verschiedenen organbildenden Stoffe zweiten Grades enthält, oder aber sie noch nicht lokalisiert hat. Organbildende Stoffe ersten Grades wären in diesem Zusammenhang diejenigen in der betreffenden Zellgruppe lokalisierten Stoffe, die sie überhaupt zur Extremitätenbildung befähigen. Der Determinationspunkt für Extremitätenbildung ist also schon überschritten. Die Stoffe zweiten Grades wären die Produkte der weiteren Reaktionskette (aus dem Zusammenarbeiten der Gene mit dem jetzt gegebenen Substrat, d. h. den Stoffen ersten Grades), die innerhalb der Knospe abläuft und die materiellen Vorbedingungen für die Organdifferenzierung der Knospe liefert, die damit, als Ganzes betrachtet, selbstdifferenzierend ist. Die weitere Differenzierung besteht also in genau den gleichen Serien von Vorgängen, die wir für das Ei schon analysiert haben, d. h. die Bildung und Lokalisation dieser Stoffe nach genau den gleichen Gesetzen, die für den jungen Keim gelten. Das heißt, daß die Lokalisation der Stoffe zweiten Grades eine Funktion ihrer eigenen chemisch-physikalischen Eigenart und der gesamten Bedingungen des (kolloidalen) Systems ist. (Schichtungsphänomen.) Das System besteht aber jetzt nicht nur aus der Knospe (vergleichbar dem ganzen Keim zur Zeit der Gastrula), sondern aus der Knospe samt ihren Beziehungen zum Embryo. Das letztere schafft somit eine bei einem System erster Ordnung, wie es das Ei ist, nicht vorhandene Systembedingung, die sich als Einfluß des Embryos auf die

Differenzierung der Knospe äußert. Die Experimente zeigen nun, daß dieser Einfluß die Determinierung der Dorsoventralrichtung ist. Wenn wir diese aber genau so auffassen wie in den früher besprochenen Fällen, so liegt im Embryo ein dorsoventral verlaufender Determinationsstrom vor, der durch seine Richtung die Differenzierung dorsaler und ventraler Teile bedingt. Auch dies ist nichts Mystisches, sondern ein mit bestimmter Geschwindigkeit vordringender Stoff, selbst das Produkt einer der Reaktionsketten, der beim Eintreffen in die Knospe mit den dort vorhandenen Stoffen so reagiert, daß der formbildende Stoff der dorsalen Differenzierung entsteht[1]), also eine definitive Lokalisation eines formbildenden Stoffes, die, wie wir sahen, identisch ist mit dem Determinationspunkt. In HARRISONS Versuch aber fand die Transplantation statt, bevor dieser Strom die Extremitätenknospe erreicht hatte, die somit noch nicht nach ihrer Lateralität determiniert war. In diesen Versuchen erwies sich aber im gleichen Stadium die vorn-hinten-Richtung der Knospe schon fest determiniert. Für diese Stoffverteilung gilt dann natürlich auch alles vorher Gesagte, nur mit dem Unterschied, daß ein von vorn nach hinten verlaufender Determinationsstrom (oder auch von hinten nach vorn) schon vorher die Knospe erreicht hat[2]).

Diesen Entdeckungen HARRISONS konnte nun neuerdings BRANDT die wichtige Tatsache zufügen, daß bei Triton taeniatus zwar genau die gleichen Determinationsvorgänge stattfinden, daß sie aber gegenüber Amblystoma zeitlich verschieden sind. Im Schwanzknospenstadium sind nämlich hier bereits beide Hauptachsen der Extremitätenknospe

---

[1]) Es ist natürlich wahrscheinlich, daß es nicht der Stoff als solcher ist, der dorsal und ventral unterscheidet, sondern die frühere resp. spätere Ingangsetzung der Differenzierung und die Richtung der Schichtung (s. u.) der Stoffe. Wir kommen darauf bei der Diskussion des Musters zurück.

[2]) J. HUXLEY setzt diese Determinationsströme dem Achsengefälle des Stoffwechsels von CHILD gleich und bringt damit die CHILDschen Ideen in den Bereich der anderweitig gewonnenen entwicklungsmechanischen Vorstellungen. Ich halte dies für richtig (siehe auch neuere Arbeiten von v. UBISCH), sehe aber von einer weiteren Ausführung ab, da für die Bedürfnisse unserer Theorie die allgemeine Fassung der Determinationsströme als Folge der Systembedingungen völlig genügt. Bei einer spezielleren Ausarbeitung dieser Bedingungen dürften sich CHILDS Ideen sehr fruchtbar erweisen.

determiniert. Dagegen ist im früheren Neurulastadium die dorsoventrale Achse noch nicht determiniert. In dieser Beziehung ist also die Tritonneurula dem Amblystomaschwanzknospenstadium gleichzusetzen. Brandt erkannte denn auch, daß hier eine Illustration zu unserer Vorstellung der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten vorliegt und spricht im Anschluß an unsere Ableitungen von einer individuellen Entwicklungskurve der Determination, die bei verschiedenen Amphibien eine verschiedene Länge besitzt[1]).

Es ist wohl nicht zuviel gesagt, wenn wir den Schluß ziehen, daß alle der primären Chemodifferenzierung folgenden Organdifferenzierungen im Prinzip den gleichen Gesetzen folgen werden und daß der angeführte Fall als Modell für alle anderen dienen mag. Wie schon gesagt, läßt sich hier und in analogen Entwicklungsvorgängen eine Beziehung der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten zum Ausgangspunkt, den Genquantitäten, nicht nachweisen. Das ist nicht etwa prinzipiell unmöglich, denn es ist sehr gut vorstellbar, daß mendelnde Unterschiede der Extremitäten sich auf Kurvendifferenzen in den frühesten Entwicklungsstadien zurückführen ließen. Es wäre etwa hypothetisch denkbar, Formen mit verschiedengradiger Extremitätenreduktion zu kreuzen und nachzuweisen, daß der Unterschied mendelt und dann die Differenz auf Verschiedenheit von Differenzierungsgeschwindigkeiten zurückzuführen. Aber wie gesagt, gibt es bisher kein solches sicheres Material, und so müssen wir uns nach Objekten umsehen, bei denen Verschiedenheiten von Reaktionsgeschwindigkeiten in der Organdifferenzierung einerseits und Beziehung zu mendelnden Faktoren andererseits feststellbar sind. Ein solches Organ scheint uns der Schmetterlingsflügel zu sein.

C. Das Zeichnungsmuster des Schmetterlingsflügels.

Wie schon in der Einleitung dieses Buches ausgeführt wurde, ist das Entscheidende in den Entwicklungsvorgängen, das der Erklärung bedarf, die Entstehung von Mannigfaltigkeit, d. h. eines Musters. Die

[1]) Ich darf vielleicht bemerken, daß ich in mündlichen Diskussionen mit meinem verehrten Freund Harrison (1917) die obigen Gedankengänge schon zu entwickeln versuchte und bestimmte Versuche zu ihrer Prüfung vorschlug. (Haltung der Knospe in Gewebekultur und spätere Reimplantation usw.)

Gesetzmäßigkeiten, die die Erklärung für die Bildung irgendeines Musters liefern, erklären damit gleichzeitig alle Entwicklung. Von diesem Gesichtspunkt aus bietet sich dann der Schmetterlingsflügel als geeignetes Objekt der Analyse. Denn hier haben wir ein typisches Muster, das den Vorzug hat, flächenhaft angeordnet zu sein. Das Muster ist in der ganzen Gruppe ungeheuer variabel, zeigt aber innerhalb kleinerer Gruppen wieder beträchtliche Konstanz des Bauplanes; es ist ferner, wenigstens in bezug auf einzelne Teile, einer Mendelschen Analyse zugängig; es ist unter dem Einfluß von Außenbedingungen abänderungsfähig, und es zeigt alle möglichen interessanten Beziehungen zur geschlechtlichen Differenzierung (wie auch zum Anpassungsproblem und der Phylogenese). Der Versuch einer Analyse (auf den ich seit langer Zeit immer wieder zurückkomme, der allerdings noch lange nicht abgeschlossen ist) zeigt aber schon, wie das Prinzip der von Genen abhängigen abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten hier am Werk ist, und so möchte ich glauben, daß schon auf diesem vorläufigen Stadium die Analyse zum Modell der ganzen Theorie dienen kann.

a) Allgemeine Grundtatsachen.

Betrachten wir zunächst einmal die verschiedenen Kategorien von Tatsachen, die eine Analyse zu berücksichtigen hat.

1. Das Muster eines Schmetterlingsflügels kommt zustande durch die regelmäßige Verteilung bestimmter Areale, die verschieden gefärbte und zum Teil auch verschieden strukturierte Schuppen enthalten. Diese Areale können qualitativ chemisch verschieden sein, z. B. Melanine, Guanine, Karotin als Farbstoff enthalten; sie können auch quantitativ-chemisch verschieden sein, wenn sie nur Melanine verschiedener Farbstufen enthalten; sie können physikalisch verschieden sein nach Schuppenform und der Oberflächenstruktur der Schuppen (optische Farben).

2. Im großen und ganzen kommen alle Muster durch Kombination nicht sehr zahlreicher Elemente zustande. Diese sind: Spezifisch gefärbte resp. strukturierte Schuppen, Binden, schmale und breite Bänder quer oder längs oder schräg zur Richtung der Flügeladern; Punkte,

Striche, kleinere oder größere Flecke in bestimmter Lage zu den Adern und den Flügelrändern; Systeme von Wellenlinien quer zu den Adern oder konzentrisch angeordnete Flecke (Augen), schuppenfreie Stellen.

3. Innerhalb einzelner Gruppen, z. B. Sphingiden, Papilioniden, Arktiiden hat bei einer großen Mehrzahl von Arten das Muster einen gemeinsamen Grundcharakter, stellt Abwandlungen innerhalb eines generellen Typus dar.

4. Ganz ähnliche Typen von Mustern können in ihren vergleichbaren Elementen, z. B. Bändern, chemisch resp. physikalisch verschieden sein; also ein Querband mag einmal durch Melanin, ein andermal durch optische Farben charakterisiert sein usw.

Aus diesen ganz allgemeinen Punkten ergeben sich bereits einige Folgerungen für eine Analyse. Da es nur relativ wenige, verschiedenartige quantitative Elemente sind, aus denen sich alle Muster zusammensetzen, so werden auch den Bildungsvorgängen des Musters nur wenige relativ einfache Vorgänge zugrunde liegen, die aber beträchtlich permutabel resp. quantitativ gegeneinander verschiebbar sein müssen. Da ferner alle Muster bestimmte räumliche Beziehungen zu den Achsen des Organs haben wie seiner sonstigen Formgestaltung (Flügelwurzel, Flügelrand), so muß die Entstehung des Musters irgendeine Beziehung zu typischen Bedingungen des Gesamtflügels als einheitliches System haben. Da ferner typische Beziehungen des Musters zu Unterteilen des Flügels, also etwa den Adern, vorhanden sind, so muß auch die spezielle Gestaltung des Organs zu den Systembedingungen für das Muster gehören. Da in großen Gruppen ein Grundplan des Musters vorherrscht, so sind einschränkende Systembedingungen in verschiedenen Gruppen vorhanden. Da ähnliche oder gleichmäßige Verteilung des Musters mit verschiedener chemischer oder physikalischer Beschaffenheit gleicher Areale verbunden sein kann (ebenso gleicher Chemismus bei der Verschiedenheit der Areale zweier Muster), so muß die Anordnung des Musters und seine chemische Spezifität auf unabhängigen Determinierungsprozessen beruhen.

Zu diesen allgemeinsten Tatsachen kommen nun noch zwei Spezialtatsachen, die aber auch Schlüsse genereller Art erlauben:

5. Es gibt bekanntlich Formen, bei denen innerhalb der gleichen Art verschiedene Generationen (Frühjahrs-Herbst, resp. Trockenzeit-Regenzeitgeneration) verschiedene Zeichnungsmuster besitzen, die, besonders bei tropischen Formen, so verschieden sein können, daß sie nicht mehr als quantitative Verschiebungen innerhalb eines Grundplans aufgefaßt werden können, sondern einen ganz verschiedenen Plan zeigen. Äußere Bedingungen (im weitesten Sinn, siehe später Spezialdiskussion) können also außerordentliche Verschiebungen im Gesamtplan des Musters hervorrufen bei identischer Erbkonstitution. Daraus folgt, daß die entwicklungsgeschichtliche Verursachung sehr verschiedener Muster durch relativ einfache Vorgänge bedingt sein kann.

6. Wir kennen extreme Fälle von Polymorphismus einer Art, in denen in der gleichen Art mehrere verschiedene Formen existieren, z. B. die berühmten Weibchenarten des Papilio dardanus, die die Zeichnungsmuster ganz verschiedenartiger Gruppen besitzen. In solchen Fällen ist nachgewiesen, daß einfache Mendelfaktoren für diese verschiedenen Muster verantwortlich sind. Daraus folgt, daß außerordentliche Differenzen im Muster durch den einfachen Reaktionsunterschied bedingt sein können, den die Differenz eines Mendelfaktors hervorruft. Im gleichen Fall sind aber auch die Muster geschlechtlich kontrolliert, sie erscheinen nur in einem Geschlecht. Der entwicklungsgeschichtliche Unterschied der Geschlechter muß also die Verwirklichung bestimmter Arten von Muster ermöglichen oder nicht, was wieder zeigt, daß eine relativ einfache Alternative komplizierte Konsequenzen für das Muster haben kann.

b) Die Entwicklung.

Nach diesen allgemeinen Gesichtspunkten für eine Analyse kommt als erster spezieller Punkt entscheidender Bedeutung die Entwicklung des Musters im individuellen Flügel. Unsere Untersuchungen (siehe 1920, 1923) haben da die für die ganze Analyse ausschlaggebende Tatsache ans Licht gefördert: bereits im ganz jungen Flügel, lange Zeit, bevor irgendein Farbstoff in den Schuppen abgelagert wird, ist das spätere Zeichnungsmuster ausgebildet. Es wird am besten sichtbar, wenn man das Flügelchen austrocknet. Dann fallen bestimmte Teile

der Flügelfläche zusammen, andere nicht, und das so sichtbar werdende Reliefbild von höheren und tieferen Flächen ergibt genau das Zeichnungs

Abb. 41a. Thais polyxena.

Abb. 41b. Ausgetrocknete junge Flügelchen mit dem Schuppenrelief: später hell = hoch, später dunkel = tief

muster (siehe Abb. 41a, b). Die Ursache dieser Verschiedenheit ist aber die, daß an bestimmten Stellen des Musters die Schuppen noch weiche,

blutgefüllte Säckchen sind, die beim Austrocknen zusammenfallen. An anderen Stellen aber sind die Schuppen schon chitinisiert und fallen beim Eintrocknen nicht mehr zusammen. Mit anderen Worten: die verschiedenen Areale des Musters unterscheiden sich durch verschiedene Entwicklungs- resp. Differenzierungsgeschwindigkeit[1]). Die primäre Ursache des Musters muß also ein Vorgang sein, der den verschiedenen Epithelbezirken des Flügelchens verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeit verleiht. Es zeigte sich weiter, daß die genannte Gesetzmäßigkeit für alle die vielen Formen gilt, die von meinem Mitarbeiter, F. Süffert, und mir selbst untersucht wurden[2]), also allgemein gültig ist. Sodann zeigte es sich, daß im großen und ganzen die Teile des Musters die langsamste Differenzierung zeigen, die später durch Melanine gefärbt sind, daß weiße und gelbe Teile schneller differenzieren und daß in gewissen Fällen rote und orange Bezirke zuerst fertig sind und auch zuerst Färbung zeigen. Welches auch bei jedem Objekt die Einzelheiten sein werden, in jedem Fall wird das Muster zuerst durch verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeiten verschiedener Areale festgelegt, und diesen Arealen wird dann die definitive Farbe in bestimmter Reihenfolge zugeteilt.

Daraus ergeben sich nun schon viele wichtige Schlüsse für den bisher betrachteten Teil des Differenzierungsvorganges. Wir haben hier ein System von genau abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten vor uns, die gemeinsam ein Endresultat in typischer Gestaltung bedingen. Da ist zunächst das Mosaik der Epidermiszellen und ihrer Produkte, der Schuppen, die sich auf verschiedenen Teilen der Flügelfläche mit verschiedener Geschwindigkeit differenzieren. Legen wir also zu einem bestimmten Zeitpunkt der Entwicklung einen Querschnitt durch das Entwicklungsgeschehen, so finden wir verschiedene Flächenteile des Flügels in verschiedenen Entwicklungsstadien. Völlig unabhängig von diesen Vorgängen verlaufen nun weitere Vorgänge, ebenfalls mit be-

---

[1]) Dieser Vorgang war in meiner ersten Mitteilung 1920 nicht ganz richtig verstanden worden und wurde dann 1923 nach neuen Befunden meines damaligen Assistenten F. Süffert und mir selbst richtig dargestellt.

[2]) Unveröffentlicht.

stimmter Geschwindigkeit, die zur Produktion der verschiedenen Farbstoffe führen, die, wenn sie in das erstarrende Chitin der Schuppen eingelagert werden, deren Färbung bedingen. Die betreffenden Grundstoffe für die Färbung, z. B. Harnsäure, Tyrosin, Carotin mögen dabei nichts sein als Stoffwechselendprodukte, die zu bestimmten Zeitpunkten der Entwicklung als Konsequenz der vorhergehenden Stoffwechselvorgänge zur Verfügung stehen, also nicht etwa eigens gebildet werden, um die Schuppen zu färben. Die Einlagerung der Farbstoffe in das Chitin der Schuppe dürfte aber an ein bestimmtes Stadium (kolloidaler Zustand) gebunden sein. Wenn somit z. B. in einem bestimmten Moment Harnsäure zur Einlagerung in Schuppen zur Verfügung steht, so wird sie in allen den Schuppen niedergelegt, die gerade das richtige Entwicklungsstadium haben (um eine kolloidale Lösung zu erlauben), also in ganz bestimmte Teile des Musters. Dasselbe gilt natürlich für alle anderen Substanzen zu anderen Zeitpunkten und in Beziehung zu anderen Teilen des Musters. So wird durch ein äußerst einfaches System ein kompliziertes Farbenmuster ermöglicht. Es sei nur angedeutet, daß das gleiche Prinzip auch für die Schuppenformen und Oberflächenstrukturen gilt, die ja praeter propter auch die Folge bestimmter physikalisch-chemischer Bedingungen sein müssen, die zur Zeit der Erstarrung des kolloidalen Chitins an seiner Oberfläche herrschen und die zu verschiedenen Zeitpunkten verschieden sein mögen. Es wird gut sein, sich dieses ganze Reaktionssystem nochmals in einem Schema (Abb. 42) klarzumachen. Es sind drei mit verschiedener Geschwindigkeit verlaufende Reaktionsabläufe, angenommen *I*, *II*, *III*, die auf einem bestimmten Niveau (*Wi—Wi*) zu einer chemischen Situation führen, die die Ablagerung verschiedener Farbstoffe im Epithel ermöglichen. Diese drei Reaktionen treten somit zu bestimmten Zeitpunkten nacheinander ein. Es sind sodann drei Schuppenbezirke angenommen, die sich mit verschiedener Geschwindigkeit differenzieren (*1*, *2*, *3*), und zwar ist der Fortschritt ihrer Differenzierung als Keil resp. Kegel angedeutet. Das entscheidende Stadium, in denen die Schuppen den Farbstoff aufnehmen, ist mit dem Maximalquerschnitt des Kegels erreicht. Dieser maximale Querschnitt fällt für den *1*. Schuppenbezirk mit dem Eintritt der Reaktion *I* zusammen, während Bezirk *2* und *3* noch nicht so weit sind, ebenso für

2 mit *II*, für 3 mit *III*, und so resultieren am Ende der Entwicklung die drei Bezirke des Musters *M*1, 2, 3.

c) Determinationspunkte.

Die nächste Frage ist nun natürlich, wie entstehen die verschiedenen Bezirke des Flügels von verschiedener Differenzierungsgeschwindigkeit. Sie zu beantworten müssen wir in Analogie mit allen anderen Determinierungsprozessen uns zuerst fragen: gibt es für diese Differenzen De-

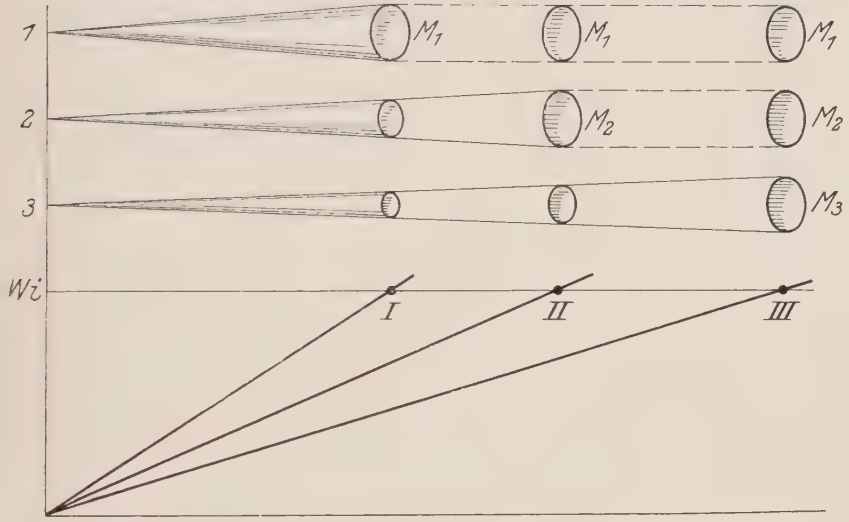


Abb. 42. Schema für das Zusammenspiel der Reaktionen bei der Entstehung des Flügelmusters.

terminationspunkte, und ist die Determination von abhängigem oder unabhängigem Typus. Tatsächlich gibt es für das Flügelmuster zeitlich festgelegte Determinationspunkte. Bekanntlich spielen in der wissenschaftlichen wie Laienliteratur die Temperaturversuche an Schmetterlingen eine große Rolle. Werden Puppen hohen oder tiefen Temperaturen aber auch der Behandlung mit Narcoticis unterworfen, so werden bestimmte Abänderungen des Musters erzielt, die in ziemlich gesetzmäßiger Weise die Teile des Musters gegeneinander verschieben. Es hat sich nun gezeigt – neuerdings durch Versuche meines Mitarbeiters F. Süffert exakt festgelegt –, daß solche Wirkungen nur in einer bestimmten kurzen Periode zu Beginn des Puppenlebens möglich sind, der

sensibeln Periode. Das bedeutet nun einmal, daß am Ende dieser Periode (die lange vor der sichtbaren Differenzierung liegt) die Determination des Musters abgeschlossen ist. Dementsprechend haben alle möglichen Versuche, nach dieser Periode das Muster abzuändern, die ich selbst ausgeführt habe, niemals ein einwandfreies positives Ergebnis gehabt. Es bedeutet die sensible Periode aber weiterhin, daß während dieser Zeitspanne die Prozesse vor sich gehen müssen, die den verschiedenen Zellbezirken der Flügelfläche verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeit verleihen. Welcher Art können diese Prozesse sein? Wenn wir von den für andere Organdeterminationen festgestellten Tatsachen ausgehen, so liegen zwei Hauptmöglichkeiten vor. Das eine ist die Wirkung eines außerhalb des Flügelchens gelegenen Organisators, also eines Determinationsstromes. Die Differenzierungsgeschwindigkeit der einzelnen Teile des Musters könnte dann durch den Zeitpunkt erklärt werden, zu dem der Determinationsstrom die einzelnen Stellen erreicht, genau wie wir das für das intersexuelle Flügelmosaik ausführten. Soll dabei aber ein Muster entstehen, das nicht einfach einem radiären Fortschreiten von der Flügelwurzel her entspricht, so müssen bereits bestimmte und verschiedenartige Systembedingungen in der Fläche des Flügels vorhanden sein, die eine komplizierte aber geordnete Diffusion des Stromes bedingen. Das wieder wäre, allgemein ausgedrückt, eine vorhergehende Selbstdifferenzierung, so daß wir wieder sehen, daß Selbstdifferenzierung und abhängige Differenzierung nicht scharf getrennt werden können. Während der sensiblen Periode oder vorher muß also unter allen Umständen eine Chemodifferenzierung stattfinden mit Verteilung der verschiedenen Substanzen, die die Grundlagen für verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeiten nach einem bestimmten Plan geben. Dieser Plan kann aber, gegeben das Vorhandensein der verschiedenen Stoffe, nur die physikalisch-chemischen Bedingungen des Systems sein. In diesem Fall sind nun einige dieser Bedingungen vorstellbar: die Form der als kolloidale Einheit (unabhängig von den Zellen) wirkenden Epithelfläche, die Anordnung von Tracheen und Blutbahnen, Beschaffenheit des umspülenden Blutes, Dinge, die keine allzu große Variationsbreite zeigen und daher die schon besprochene relative Einfachheit aller Muster bedingen.

d) Das Schichtungsphänomen.

In diesem Fall ist es nun sogar möglich, die Wirkung der allgemeinen Systembedingungen auf die spezifische Stoffverteilung noch etwas konkreter vorzustellen, Vorstellungen, die wir in allgemeinerer Form schon des öfteren benutzten. GEBHARDT hat vor längerer Zeit einmal darauf hingewiesen, daß die Zeichnungsmuster vieler Schmetterlinge eine außerordentliche Ähnlichkeit mit den LIESEGANGschen Niederschlagsfiguren in Kolloiden haben. Er entwickelte dann direkt die Vorstellung, daß die Flügelpigmente solche Niederschläge seien, und somit das ganze Zeichnungsmuster eine einfache Erklärung fände. (Der Gedankengang wurde dann später von KÜSTER weiter ausgebaut.) In ihrer ursprünglichen Form erwies sich diese Idee als unhaltbar, als ich zeigte, daß das Muster unabhängig von der Farbe durch verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeiten der Schuppen gegeben ist. Aber vielleicht ist trotzdem GEBHARDTS Gedankengang im Prinzip richtig, muß nur auf ganz andere, viel früher liegende Differenzierungsprozesse übertragen werden[1]). Was auch die genaue physikalisch-chemische Erklärung der LIESEGANG-Figuren sein mag, sicher ist, daß sie eine physikalisch-chemisch notwendig ablaufende Konsequenz des Zustandes eines bestimmten mehrphasigen Systems sind, in dem in einer kolloidalen Grundlage chemisch verschiedene Stoffe miteinander reagieren und die Produkte in gesetzmäßiger Form im Raum verteilt werden, lokalisiert werden. Das ist aber, allgemein betrachtet, ein Vorgang, der einen Spezialfall jener räumlichen Ordnungsvorgänge im Rahmen eines bestimmten Systems darstellt, die wir an jedem Punkt der Entwicklung für die organbildenden Stoffe des Eies wie aller weiteren Organanlagen annehmen mußten. Die Ähnlichkeit vieler Flügelzeichnungsmuster mit LIESEGANGS Figuren kann deshalb darauf beruhen, daß Verteilung der Determinationsstoffe, die die Grundlage für differentielle Entwicklungsgeschwindigkeiten der Epithelbezirke bilden, im zunächst einheitlichen Flügelchen während der sensiblen Periode auf gleiche Weise zustande kommt wie die LIESEGANG-Figuren, durch Lokalisation von Reaktionsprodukten in Abhängig-

[1]) Bei einer mündlichen Diskussion wies mein Freund K. VON FRISCH vor längerer Zeit darauf hin, daß meine Befunde die GEBHARDTschen Ideen nicht aufheben, sondern nur auf einen anderen, früher liegenden Vorgang zurückverweisen. Ich stimme dem zu, wie das Folgende zeigt.

keit von den Gesamtbedingungen des Systems. Ein etwa hinzukommender Determinationsstrom entspräche dann der Zufügung der entscheidenden reagierenden Substanz in das vorher homogene System, wie es zur Erzeugung der LIESEGANG-Figuren Voraussetzung ist. Alle anderen Versuche, LIESEGANG-Figuren auf organische Muster zu beziehen (siehe KÜSTER), könnten natürlich in ähnlicher Weise betrachtet werden.

Wir wollen diesen Vorgang der gesetzmäßigen räumlichen Verteilung verschiedener Stoffe innerhalb eines Systems bestimmter Bedingungen ganz allgemein das Schichtungsphänomen nennen (wie wir das auch schon oben taten), weil wir nach dem Vorgang GEBHARDTS als Modell die LIESEGANG-Ringe nehmen. Eine Schichtung ist dann auch die Sonderung von Ekto- und Entoplasma eines Mosaikeies oder die dorsoventrale Anordnung von formativen Stoffen in der Extremitätenknospe, kurz eine jede Musterbildung durch räumliche Sonderung verschiedener Stoffe innerhalb eines Systems. Man kann wohl, ohne die erlaubten Grenzen zu überschreiten, sagen, daß diese Schichtung in der tierischen Entwicklung irgendwie auf Diffusionsvorgängen in Kolloiden zurückzuführen sein wird. Als Modell nehmen wir die LIESEGANG-Ringe; aber es mögen auch all die anderen Modellversuche zur Imitation organischer Formbildung herangezogen werden, die von manchen Forschern (vor allem LEDUC) in sinngemäßer Weise ausgedacht wurden. So bedeutet das Wort Schichtung für uns jede denkbare Art von räumlicher Verteilung gesetzmäßiger Natur aus den physikalisch-chemischen Bedingungen eines mehrphasigen Systems.

Fassen wir zusammen, dann ließe sich das Zusammenspiel von Determinationspunkten und abgestimmten Reaktionsabläufen zur Erzeugung eines spezifischen Flügelmusters folgendermaßen darstellen: das junge Flügelchen[1]) ist, genau wie das Ei vor der Lokalisation der organbildenden Stoffe oder wie die Extremitätenknospe, im undeterminierten Zustand ein einheitliches System, dessen Systembedingungen (bezogen auf die späteren Epidermisdifferenzierungen) gegeben sind durch die (kolloidale) Beschaffenheit des Epithels selbst und seine

[1]) In Wirklichkeit stellen Epithel der Ober- und Unterseite zwei verschiedene Systeme dar, die, wie die verschiedensten Experimentaltatsachen lehren, voneinander unabhängig sind. Beide haben ja verschiedene Systembedingungen, z. B. durch die Lage der Tracheen.

physikalischen wie chemischen Beziehungen zu Adern, Blutstrom, Tracheenverlauf, Verbindung mit dem Körper, Oberflächenverhältnisse usw. In diesem System tritt Chemodifferenzierung ein, genau wie im Beginn einer jeder Organdifferenzierung und nach den gleichen für andere Fälle erörterten Prinzipien. Es folgt dann die typische Verteilung, also Lokalisation dieser Stoffe, durch die die einzelnen Regionen, das Muster, determiniert werden. Diese Verteilung ist das Produkt einer eintretenden Reaktion, die innerhalb des Systems allein eintreten mag (unabhängige Determination) oder durch Zuführung eines Stoffes von außerhalb (Determinationsstrom, abhängige Determination); einer Reaktion, deren Produkte sich im ganzen System nach seinen physikalisch-chemischen Gesamtbedingungen typisch verteilen müssen. Wenn die Bedingungen dieses Systems ähnliche sind wie die, die LIESEGANG-Figuren in Kolloiden hervorrufen, dann finden eine Reihe von Einzelheiten der verschiedenen Muster eine speziellere Erklärung. Die hier verteilten Stoffe sind solcher Art, daß sie bei der Schuppenentwicklung eine spezifische Geschwindigkeit des Entwicklungsvorgangs bedingen, was auch ganz elementaren physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten der Reaktionsgeschwindigkeiten zuzuschreiben sein wird. Die chemische Voraussetzung für verschiedene Schuppenformen und Strukturen mag gleichzeitig gegeben sein. Mit dieser Lokalisation ist dann das Muster determiniert, und dieser Zeitpunkt muß mit dem Ende der sensibeln Periode zusammenfallen. Gleichzeitig und unabhängig von der weiteren Flügelentwicklung verlaufen im Gesamtorganismus Reaktionen, die Reaktionsprodukte zu verschiedenen Zeiten des Puppenlebens liefern, die mit oder ohne weitere, mehr oder minder starke Oxydierung in die Schuppen, die gerade in dem richtigen Stadium sind, als Farbstoffe abgelagert werden können (Lösung im kolloidalen Chitin). Welche Teile des Musters also welche Farbstoffe erhalten (oder gar keine), hängt von der Geschwindigkeit der Differenzierung der Teile des Musters und dem Zeitpunkt der Produktion des betreffenden Farbstoffs ab. Verschiedene Oxydationsstufen eines Farbstoffes, abhängig von verschiedener zur Oxydation zur Verfügung stehender Zeit, mögen ein weiteres abgestimmtes Reaktionssystem darstellen, das weitere Komplikationen ermöglicht.

e) Die genetischen Beziehungen.

Bis jetzt haben wir die rein entwicklungsphysiologische Seite des Vorgangs betrachtet, ohne auf die Abhängigkeit von Genen Rücksicht zu nehmen. Nun müssen wir die genetische Seite in Beziehung dazu setzen. Tatsächlich kennen wir eine ganze Reihe von Fällen, in denen nachgewiesen ist, daß das Zeichnungsmuster durch mendelnde Faktoren bedingt ist. Für die Zwecke unserer Analyse können wir dabei eine Anzahl von Haupttypen unterscheiden, ohne auf Vollständigkeit Anspruch zu erheben.

α) **Farbmutationen.** Den ersten und einfachsten Typ stellen die zahlreichen Fälle vor, in denen die Differenz eines Mendelfaktors einen Farbunterschied in bestimmten Flächenteilen des Musters bedingt, z. B. rote und gelbe Callimorpha dominula, gelbe und weiße Citronenfalter. Wenn unsere obigen Ableitungen richtig sind (also derartige Farben unabhängig vom Muster determiniert werden durch eine Reaktion von solcher Geschwindigkeit, daß zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmte Reaktionsprodukte (Farbstoffe resp. ihre Basen) zur Verfügung stehen, und dann in die aufnahmebereiten Teile des Musters eingelagert werden), so kann natürlich der andere Farbstoff durch ein mendelndes Gen erzeugt werden, das eine Reaktion katalysiert, die zu anderen Endprodukten als bei der Ausgangsform führt; oder auch durch ein Gen, das die gleiche Reaktion mit geringerer Geschwindigkeit (oder größerer) katalysiert, so daß zum gleichen Zeitpunkt andere Zwischenstufen oder andere Oxydationsstufen zur Verfügung stehen (siehe oben auch Augenfarben). (Wir glauben übrigens, daß meistens das letztere der Fall ist und daß die jetzt besprochenen wie die meisten anderen Mutationen Veränderungen in der Quantität eines Gens darstellen.) In einem Fall, der Kreuzung von roten nicht melanistischen mit gelben melanistischen Callimorpha dominula (siehe später), konnte ich zeigen, daß das Farbgen unabhängig vom Gen für das Muster (Melanismus) mendelt, also die verschiedenen Muster mit den verschiedenen Farben rekombiniert werden können, was also beweist, daß hier eine selbständige Reaktion vorliegt, die mit dem Reaktionssystem, das das Muster liefert, so zusammenarbeitet, wie es Abb. 42 darstellte.

β) **Melanismus.** Mit dem zweiten Typus kommen wir nun schon zu

Beziehungen zwischen Genen und Muster. Dieser Typus besteht in Verschiebungen der Quantität von Flächenteilen innerhalb des Musters und wird am schönsten illustriert durch die Erscheinungen des Melanismus (und reziprok des Albinismus). Die Erscheinung sei an drei Untertypen illustriert, denen gemeinsam ist, daß die Verursachung der verschiedenen Abänderungen des Musters durch mendelnde Gene feststeht, die aber verschieden sind in dem Typus des Musters. Der erste Typ ist der Melanismus der Nonne Lymantria monacha, dessen Stufen in Abb. 43 a, b für weibliche Falter dargestellt ist, und für den feststeht, daß er von 2—3 mendelnden Genpaaren in hren verschiedenen Rekombinationen bedingt ist. Das Zeichnungsmuster der Art besteht hier in einer nach Zahl, Anordnung, Beziehung zu den Adern genau festgelegten Gruppe von Zickzackbinden, deren primäre Determination übrigens auf einem sehr gewöhnlichen Reaktionsvorgang beruhen muß, da solche Zickzackbinden in vielen Gruppen und Arten vorkommen. Mutierte Gene bedingen nun, daß das Areal der schwarzen Schuppen sich auf Kosten der dazwischenliegenden weißen Fläche vergrößert, indem sich die strichförmigen Binden verbreitern. In den verschiedenen Stufen des Melanismus geht diese Verbreiterung in geregelter Reihenfolge vor sich; zuerst beginnen die mittleren Binden, dann die Randbinden, und erst zuletzt schwärzt sich die Flügelwurzel. Das Maß der Schwärzung ist aber direkt proportional der Zahl der sich rekombinierenden 6 Einzelgene für Melanismus, wobei die quantitative Wirkung der einzelnen Genpaare verschieden ist (heteromere Gene, siehe Goldschmidt (1921)).

Es steht nun fest[1]), daß entwicklungsgeschichtlich die Zickzackbinden genau so entstehen wie andere früher beschriebene Muster, d. h. die später schwarzen Schuppenreihen sind solche, die sich langsamer differenzieren als die, die später weiß werden. Die verschiedenen Stufen des Melanismus entsprechen also einer Ausdehnung der langsam differenzierenden Schuppenareale. Es kommt dazu noch, daß einer der beteiligten Faktoren intensiveres Schwarz, also vielleicht vollständigere Oxydierung des Melanismus bedingt. Doch hat dies nichts mit dem Muster zu tun. Die Determinierung dieser verschiedenen Areale erfolgt nun in der sensibeln Periode, denn es lassen sich tatsächlich durch Tem-

[1]) Eigene, unveröffentlichte Befunde.

peraturversuche die Areale der Zickzackbinden verändern[1]). Der Vorgang kann nur in der Art verlaufen, wie wir ihn oben auseinander-

Abb. 43a. Melanistische Serie weiblicher Nonnen.

setzten, nämlich durch Stofflokalisation in einem kolloidalen System, wahrscheinlich nach dem Prinzip der Erzeugung der LIESEGANG-Ringe.

[1]) Eigene, unveröffentlichte Versuche an L. dispar.

Abb. 43 b. Melanistische Serie weiblicher Nonnen.

Die Gene, die für den Melanismus verantwortlich sind, müssen also bewirken, daß bei Eintritt dieser Diffusionsvorgänge, die in bezug auf die grundlegenden Systembedingungen für Melanisten und Nichtmelanisten

identisch sind (der Artcharakter des Flügelchens in diesem Stadium!), relativ verschiedene Quantitäten der zwei sich schichtenden Substanzen zur Verfügung stehen. In irgendeiner Weise — die chemischen Einzelheiten entziehen sich zunächst der Analyse — müssen also von den betreffenden Genen die Quantitäten der beiden sich schichtenden Stoffe bedingt sein. Da die absolute Quantität der Phase, die die langsamere Differenzierung (gleich schwarze Schuppen) bedingt, proportional ist der Quantität der beteiligten Gene (in diesem Fall nicht erschlossene Quantität des Einzelgens, sondern beobachtete Quantität, entstanden durch Addition der sechs Einzelgene!), so ist eben der größeren Ausgangsquantität der Gene auch eine größere Reaktionsgeschwindigkeit in der Produktion des betreffenden Stoffes beigeordnet, von dem somit zum identischen Zeitpunkt (dem Moment der „Schichtung") entsprechend größere Quantitäten zur Verfügung stehen. Alles weitere ist dann physikalisch-chemische Notwendigkeit. So sehen wir, wie die Gene mittels der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten innerhalb des durch das Gesamtsystem der Art festgelegten Gesamtmusters Verschiebungen seiner Teile bewirken können. Hier haben wir damit etwas festgestellt, was bei früheren entwicklungsphysiologisch gleichen Beispielen, etwa der Extremitätenknospe, nicht möglich war, nämlich die Genbedingtheit der entscheidenden Chemodifferenzierung.

Auch dies System abgestimmter Reaktionen sei in einer schematischen Abb. 44 veranschaulicht. Es sind drei mehr oder weniger melanistische Muster dargestellt als drei getrennte Kurvensysteme: der Faktorenkonstitution *aabb* entspräche die oberste Kurve der Stammart. Der Faktorenkonstitution *AAbb* entspricht das mittlere Schema für eine mittelmelanistische Form; und der Konstitution *AABB*, unteres Schema, entspricht hochgradiger Melanismus. Die Entwicklungszeit ist in drei Perioden geschieden, die sensible Periode *Se* und die Entwicklung vor und nachher. In der ersten Periode verlaufen zwei uns interessierende Reaktionsketten von bestimmter Geschwindigkeit. Erstens eine in allen drei Fällen gleiche Reaktion, *S*, die zur Zeit der sensibeln Periode ihr Wirkungsquantum erreicht hat und den Eintritt der Schichtung bedingt. Zweitens die von den Genen *Aa Bb* katalysierten Reaktionen, die im Flügelchen den Stoff liefern, dessen Anwesenheit langsamere

Differenzierung der Schuppen bedingt. Proportional der Zahl der dominanten Gene verläuft die Reaktion (oder Reaktionskette oder Gruppe von Reaktionen) schneller oder langsamer (Steilheit der Kurve) und proportional steht dann zur Zeit der sensibeln Periode weniger (obere Kurve) oder mehr (untere Kurve) der genannten Substanz zur Ver-

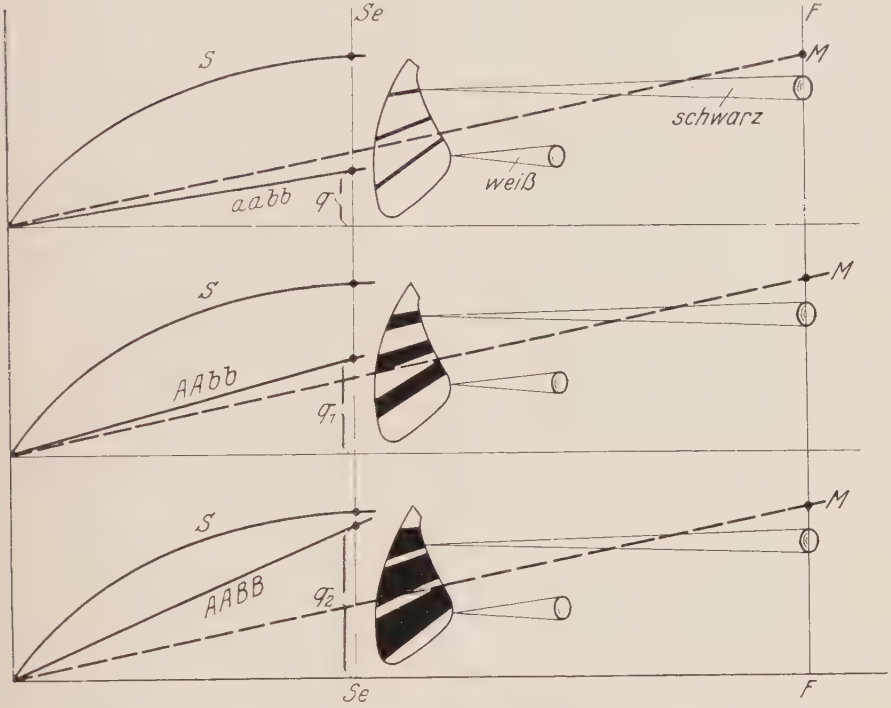


Abb. 44. Schema der Entstehung melanistischer Zeichnungsmuster.

fügung. Diese Quantität ist gemessen als Distanz q, q_1, q_2 auf der Ordinate $Se - - Se$. Dementsprechend erfolgt die Schichtung in der sensibeln Periode so, wie es das Schema des Flügelchens angibt. Diese determinierten Teile entwickeln sich dann in der dritten Periode mit spezifischer Geschwindigkeit, die wieder wie in Abb. 42 durch anwachsende Kegel dargestellt ist. Der Zellbezirk mit der fraglichen Substanz entwickelt sich langsam (langer Kegel), die dazwischenliegenden Bezirke schnell (kurzer Kegel). Wenn dann die unabhängig determinierte Reak-

tion der Melaninbildung M zum Zeitpunkt $F - F$ eintritt, sind nur die schwarz gezeichneten Schuppenbezirke S noch in einem Stadium, in dem der Farbstoff ins Chitin aufgenommen werden kann. Dies Schema, wenn verallgemeinert, enthält übrigens die Quintessenz der ganzen Theorie.

Die beiden anderen Melanismusbeispiele, die wir betrachten wollen, zeigen im Prinzip das gleiche, aber Unterschiede im einzelnen, die dem Verständnis des Prinzips weiterhin dienen mögen. Bei Callimorpha dominula gibt es ebenfalls melanistische Varietäten (Abb. 45), die eine analoge Reihe wie bei der Nonne zeigen, und auch hier ist, wenigstens in allgemeiner Form, die Beziehung zu Genen, deren Wirkung sich addiert, bekannt (siehe GOLDSCHMIDT (1924)). Der Unterschied gegenüber dem vorigen Fall ist darin gegeben, daß das Grundmuster, innerhalb dessen die quantitativen Flächenverschiebungen unter der Einwirkung der verschiedenen Gene stattfinden, einen ganz anderen Typus hat als im vorigen Fall. Wenn wir zunächst nur die Hinterflügel betrachten, so haben wir wieder zwei Flächenteile, gelb und schwarz, die wieder mit differentieller Entwicklungsgeschwindigkeit zusammenhängen. In ihrer wechselseitigen Verteilung ist deutlich das Prinzip eines radialen Stromes zu erkennen, der von der Flügelwurzel aus den Adern entlang verläuft, und dazu ein zweiter Strom quer zum Flügel, der, vom Schwarz aus betrachtet, zu einer vom Vorderrand vordringenden breiten Querbinde führt, vom Gelb aus betrachtet zu einem Zerfall der gelben Fläche in Flecken. Es gelten nun für diesen Fall alle die Ableitungen, die vorher für den Nonnenfall gegeben wurden, mit dem einzigen Unterschied, daß die gesamten Systembedingungen im Moment der Schichtung der beiden Stoffe andere sein müssen. Während wir dort eine Schichtung vom Typus der LIESEGANG-Ringe vermuten mußten, muß hier ein von der Flügelwurzel aus flächenhaft fortschreitender Vorgang im Spiel sein. Das Maß seines Fortschreitens muß wieder von der verfügbaren Quantität des bewußten Stoffes (für die Determinierung der schwarzen Fläche) abhängen. Das Muster mag dann einfach den Gleichgewichtszustand der Verteilung zweier nicht mischbarer Stoffe im gleichen System zeigen. Es könnte aber auch so zustande kommen, daß unser Stoff von der Flügelwurzel her in den Bahnen, die die Systembedingun-

Abb. 45. Melanistische Serie der italienischen Callimorpha dominula.

gen vorschreiben, in den Flügel hineindiffundiert und somit, ganz analog dem im intersexuellen Flügel vordringenden Determinationsstrom

(siehe S. 153), die Quantität von Schwarz zu Gelb von der Zeit abhängt, die diesem Diffusionsstrom zur Verfügung steht, die Verteilung aber von

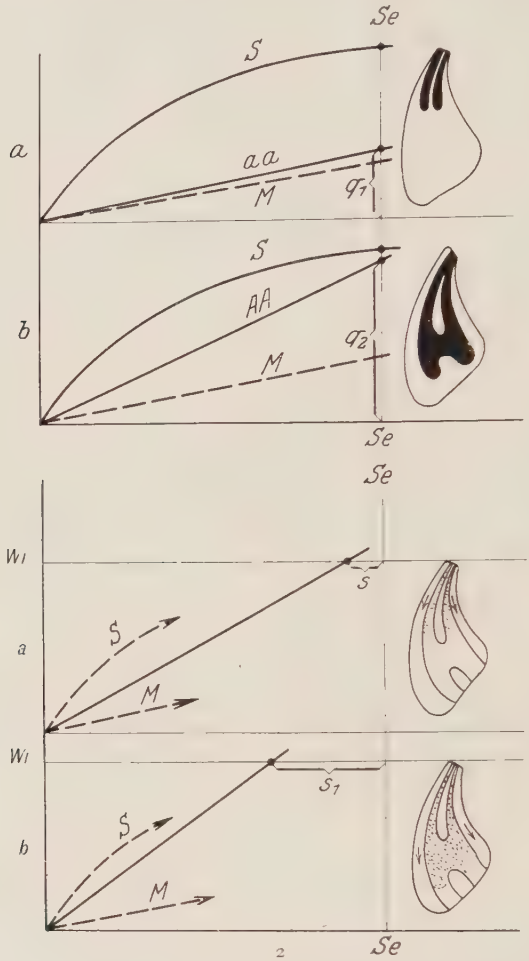


Abb. 46. Schema für die Flügelzeichnung von Callimorpha analog Abb. 44.

den Gesamtbedingungen des Systems (Widerstand usw.). Für solche, im Muster des Flügels sehr häufige, radiäre Strukturen, erscheint die letztere Erklärung wahrscheinlicher[1]). In Abb. 46 seien die beiden Erklärungsmöglichkeiten in einem zu Abb. 44 analogen Schema wieder-

[1]) Auch Wachstumsverschiebungen könnten eine Rolle spielen.

gegeben, in dem die rechte Hälfte (nach der sensibeln Periode) weggelassen ist, da sie genau wie in Abb. 44 darzustellen ist.

In Abb. 46 1, a, b ist die erstere Erklärungsmöglichkeit wiedergegeben. Wir haben ebenso wie in Abb. 44 die Reaktionskette *S*, die zu einem bestimmten Zeitpunkt, der sensibeln Periode *Se — Se*, die Reaktion bedingt, die eine Schichtung der betreffenden formbildenden Stoffe in der Fläche des Flügelepithels verursacht (wie das früher erklärt wurde). Sodann haben wir in den Schemata *a* und *b* die Reaktionskurven für die Faktorenkonstitution *aa* und *AA*, denen die verschiedenen Quantitäten q_1 und q_2 der Stoffe entsprechen, die nach der Schichtung die schwarzen Bezirke in der bekannten Weise verursachen. Zum Zeitpunkt *Se* tritt dann die Schichtungsreaktion ein, die aus den allgemeinen Bedingungen des Systems heraus die Schichten typisch anordnet, z. B. vermittels eines Liesegang-Phänomens oder primär durch Vordringen einer reagierenden Substanz von der Flügelwurzel her, so daß die beiden schematisch angedeuteten Muster entstehen. In Abb. 2 a, b ist die zweite Erklärungsmöglichkeit dargestellt. Hier haben wir wieder die beiden Kurven verschiedener Geschwindigkeit für *aa* und *AA*. Wenn diese eine gewisse Höhe erreicht haben, die minimale Wirkungsquantität, die durch die Horizontale *Wi* angedeutet ist, beginnt von der Flügelwurzel her das Eindringen der gebildeten formativen Substanz *S* in das Flügelchen. Bei durch die Dauer der sensibeln Periode festgelegtem Endpunkt dieses Vorgangs (*Se — Se*) ist die Quantität der eindringenden Substanz *S* proportional der Entfernung des Schnittpunktes der Kurven mit der Linie *Wi* von der Ordinate *Se — Se*, also den Strecken *S* und S_1, die somit die Quantität der Schwarzsubstanz (im vorher festgelegten Sinn) messen. Die Bahnen des Eindringens sind aber wieder durch die Beschaffenheit des Systems, Adern usw. genau festgelegt, als sozusagen loci minoris resistentiae für den Diffusionsstrom. Das Schema des Flügelchens gibt dann diese allein möglichen Bahnen und die in beiden Fällen verschiedene Quantität des Einströmens.

Die Abbildung der Callimorpha-Serie zeigt uns noch etwas anderes. Wie die Hinterflügel, die wir eben betrachteten, so zeigen auch die Vorderflügel eine allmähliche Verdunkelung in der melanistischen Serie, die aber bereits mit einem starken Überwiegen von schwarzer Fläche be-

ginnt und auch relativ langsamer fortschreitet. (Übrigens nimmt auch der Hinterleib an der gleichen melanistischen Serie teil. Auch die Intersexualitätsversuche zeigen, daß die Farbe des Körpers mit der der Flügel gleichzeitig bestimmt wird.) Wir wissen nun aus den Temperaturexperimenten, daß Vorder- und Hinterflügel unabhängig voneinander auf Außenwirkungen reagieren und wissen auch, daß beide eine zeitlich verschiedene sensible Periode besitzen. Ferner konnte ich entwicklungsgeschichtlich feststellen, daß identisch gefärbte Schuppenbezirke des Hinterflügels denen des Vorderflügels in der Entwicklung vorauseilen, also eine größere Differenzierungsgeschwindigkeit haben. Endlich sind beide Flügel in Form und Aderanordnung verschieden. Da die Reaktion, die den Stoff bildet, auf dem die langsamere Differenzierungsgeschwindigkeit der schwarzen Stellen beruht, für beide Flügel (und Abdomen) sicher die gleiche ist, wie die parallelen Verdunkelungsreihen beweisen, so muß der Unterschied beruhen, einmal auf den verschiedenen Gesamtbedingungen der beiden Systeme sowie auf ihrer verschiedenen Differenzierungsgeschwindigkeit (verschiedene zeitliche Lage der sensibeln Periode usw.). In dem obigen Kurvenschema wäre das durch eine Verschiebung der Linie *Se — Se* für den Vorderflügel anzudeuten, was zu anderen Quantitäten der Schwarzfläche zum gleichen Zeitpunkt führt; und dann wäre außerdem eine verschiedene Anordnung der Diffusionsbahnen = Systembedingungen zuzufügen. Dies zeigt, wie bei Konstanz einer Reaktionskette zeitliche Verschiebungen in anderen zu ganz anderen Mustern führen können. Dem kommt eine große allgemeine Bedeutung zu, da z. B. in der Arktiidengruppe, der Callimorpha angehört, bei verschiedenen Arten Flügelmuster vom Typus des Vorder- wie des Hinterflügels der Callimorpha vorkommen, was interessante Schlußfolgerungen für die Evolution erlaubt; doch sollen diese hier noch nicht erörtert werden. Die kurzen Andeutungen zeigen aber schon, welche weitgehenden Perspektiven sich aus diesem Prinzip eröffnen.

Als dritten Melanismustyp, der uns im Rahmen des gleichen Prinzips wieder eine neue Variante zeigt, sei der Melanismus des Birkenspanners Amphidasys betularia genannt (Abb. 47). Hier besteht das Grundmuster aus schwarzen Punkten in hellem Grund, die teilweise zu rudimentären Linien zusammenfließen und die melanistische Serie, die auch

von Mendelfaktoren bedingt ist (deren genaue Einzelheiten noch nicht bekannt sind), kommt durch Vergrößerung und Zusammenfließen dieser Punkte zustande. Es ist klar, daß hier alle die Erörterungen für die beiden vorhergehenden Fälle Gültigkeit haben und daß nur eine Variante hinzukommt: Die Systembedingungen im Moment der „Schichtung" der beiden Stoffe müssen solche sein, daß der Stoff *S* sich im System in der Form eines diffusen Niederschlags mit gewissen Prädilektionspunkten niederschlägt, und zwar in einer Quantität, die von der Geschwindigkeit der *aa*- *AA*- usw. Reaktionen abhängt. Eine genauere Ausführung erübrigt sich wohl.

Wenn wir also die drei Typen — und andere lehren auch nichts prinzipiell Neues — überblicken, so zeigen sie uns erstens ineinanderarbeitende Systeme abgestimmter Reaktionsgeschwindigkeiten, zweitens Vorgänge vom Typus der Liesegang-Phänomene, der kolloidalen Niederschläge, der Diffusionsströme, die im Prinzip alle das gleiche sind, nämlich Bildung eines Gleichgewichtszustandes zwischen verschiedenen Stoffen innerhalb eines kolloidalen Systems mit bestimmten Systembedingungen. Die Tatsache, daß hier im Schmetterlingsflügel das System flächenhaft ist und das Muster zu einem leicht beurteilbaren Farbenmuster

Abb. 47. Melanistische Serie von Amphidasys betularia nach Bowater.

führt, erleichtert die Analyse. Im Prinzip dürften aber genau die gleichen Vorgänge zu jedem Muster führen, z. B. in einer Extremitätenknospe, wenn auch hier die Dreidimensionalität und der schwer übersehbare Ausdruck des Musters in Form von Organdifferenzierung eine solche Analyse sehr erschweren wird.

γ) **Gene des Gesamtmusters.** Wir haben bisher Gene und die von ihnen abhängigen Reaktionsketten betrachtet, die im Rahmen eines gegebenen Musters dieses qualitativ oder quantitativ verändern. Es gibt aber auch Gene, die den Gesamttypus des Musters beeinflussen. Nach allem Vorausgegangenen läßt sich ihr Wirken unschwer dem gesamten Erklärungsprinzip einreihen. Das folgende Beispiel schließt sich direkt an das Vorhergehende an. Bei L. dispar finden sich, ähnlich wie bei der Nonne, Zickzackbinden. Verschiedene Rassen unterscheiden sich nun durch verschieden intensive Ausprägung dieser Binden, und soweit dies ein Erbcharakter ist, kann es durch eine kleine Variante im sonst identischen Reaktionssystem bedingt sein, z. B. langsamere Bildung der S-Substanz, die im Moment der Schichtung in zu geringer Konzentration vorhanden ist. Nun besitzen wir eine Mutante, die sich von der Stammform nur durch ein einfaches rezessives Gen unterscheidet, bei der alle Binden, außer der am äußersten Rand, ausgefallen sind (Abb. 48). In dem früher geschilderten System für die Bildung der Binden der Nonne (Abb. 44) kann eine solche Veränderung des Musters auf verschiedene Weise zustande kommen. Die Ursache kann z. B. im letzten Abschnitt des Systems liegen, wenn die melaninbildende Reaktion etwa so spät eintritt, daß auch die langsam sich entwickelnden Schuppenbezirke, die Binden, bereits das aufnahmefähige Stadium passiert haben. Das Muster wäre dann da, aber es kann nicht ausgefärbt werden. Die Ursache könnte auch im ersten Abschnitt des Kurvenschemas liegen, nämlich wenn die „Schwarzsubstanz", die Grundlage der Binden, so langsam gebildet wird, daß während des Schichtungsvorgangs nur so wenig zur Verfügung steht, daß sich nur eine Niederschlagsschale (die Grundlage der Randbinde) bilden kann. Die Ursache könnte aber auch im mittleren Abschnitt liegen, nämlich dann, wenn ceteris paribus die Systembedingungen so geändert sind, daß aus physikalischen Gründen nur am Rand der Niederschlag eintreten kann. Was

nun im Spezialfall die richtige Erklärung sein mag, unter allen Umständen genügt es, daß eines der beteiligten Gene infolge Quantitätsänderung die Geschwindigkeit einer der ineinanderarbeitenden Reaktionsketten ändert, um eine Veränderung im Muster selbst hervorzurufen.

Wohl die quantitativ größten Änderungen eines Musters im Gefolge von Verschiedenheiten mendelnder Faktoren finden sich in den Fällen des unisexuellen Polymorphismus bei Schmetterlingen, also vor allem jenen Papilioniden, bei denen zu einer Art von Männchen drei ver-

Abb. 48. L. dispar, oben die Mutation lunata, unten die Stammform. Links ♀, rechts ♂.

schiedene Sorten von Weibchen gehören, die ganz verschiedene Zeichnungsmuster besitzen. Für diese Fälle steht fest[1]), daß die verschiedenen Typen bedingt werden durch verschiedene Rekombination von zwei Paar Mendelfaktoren (Baur, De Meijere, Fryer). Bei den einfacheren Fällen, etwa dem Papilio polytes halten sich die verschiedenen Muster im Rahmen der Typen der Papilionidenfamilie. Bei einem Fall aber, wie dem P. dardanus, haben die verschiedenen Weibchentypen Form, Muster und Farbe ganz anderer Schmetterlingsfamilien (Abb. 49). Hinzu kommt nun noch die Tatsache, daß die verschiedenen Muster nur beim Weib-

[1]) Siehe zusammenfassende Diskussion bei Goldschmidt (1920) und Goldschmidt-Fischer.

chen erscheinen können, obwohl die Männchen in genau den gleichen Faktorenkombinationen vorkommen wie die Weibchen, daß also in

Abb. 49a—g. Polymorphismus und Mimetismus des Papilio dardanus.
a dardanus ♂, *b* Trophoniusform, *c* ♀ Hippocoonform, *d* ♀ Ceneatyp, *e* Danais chrysippus, *f* Amauris viavius, *g* Amauris echeria. (Nach PUNNETT.)

irgendeiner Weise der Effekt der Mendelfaktoren vom Geschlecht kontrolliert wird (Geschlechtskontrollierte Vererbung, GOLDSCHMIDT).

Es ist ohne weiteres klar, daß derartige außerordentliche Effekte im Gefolge kleiner Erbfaktorenunterschiede und in Abhängigkeit von der Geschlechtsdifferenz nur durch ein Differenzierungssystem erklärt werden können, in dem kleine Verschiebungen von einzelnen Variabeln zu weitgehenden Verschiedenheiten im Endprodukt führen können. Wir können nun von dem Verhalten von Farbe und Schuppenstruktur, die auch an diesen Fällen beteiligt sind, absehen, da ihre Beziehung zu Mendelfaktoren nichts Neues bietet und uns ausschließlich auf das Muster beschränken. Wenn wir dies tun, dann erscheinen schon von Anfang an die verschiedenen Typen doch nur als Variationen eines Themas, nämlich der Verteilung dunkler und heller Flächen im Rahmen eines einheitlichen Bauplanes. Abb. 49 zeigt, daß jeder Flügel der vier Typen des P. dardanus nur eine quantitative Abwandlung der anderen darstellt, wobei der Bauplan des Musters gleichbleibt. Die früheren Ausführungen über den Melanismus der Callimorpha lassen sich also ohne weiteres auf diesen Fall anwenden, indem sogar annähernd die gleichen Musterelemente beteiligt sind. Wir können also ohne weitere Erörterungen den Fall in einem analogen Schema darstellen (Abb. 50). Wir haben Kurven für die drei Hauptmuster: oben die Stammform dardanus, in der Mitte die im Muster ähnlichen Typen trophonius und hippocoon und unten für die Form Cenea. Wir nehmen ein Faktorenpaar an für die Produktion des „Schwarzstoffes" (Voraussetzung für langsamere Differenzierung der dunkeln Bezirke), nämlich *AA* und *aa*, unterschieden durch ihre Quantität, so daß wir die drei Geschwindigkeitskurven *AA*, *Aa*, *aa* für diese Reaktion bekommen und dementsprechend zum Zeitpunkt der Schichtung *Se* — *Se* die verschiedenen Quantitäten des Stoffes q_1, q_2, q_3. Dieser diffundiert von der Flügelbasis in den durch die Bedingungen des kolloidalen Systems vorgeschriebenen Bahnen in den Flügel. Diese allein möglichen Bahnen, also die verschiedenen Gleichgewichtszustände der Stoffe, sind in dem Flügelchen schematisch angedeutet als eine Strombahn, die von der Wurzel dem Vorderrand entlang zieht, dann am Außenrand herab, dann schräg über den Flügel und dann zum Hinterrand. Je nach der Quantität des benutzten Stoffes füllen sich dann die Bahnen in der allein möglichen Reihenfolge (den vom System gegebenen Gleichgewichtszuständen).

Es sind dann weiterhin im Schema die unabhängig verlaufenden Reaktionen angegeben, die zur Ausfärbung führen. Da ist einmal die in allen drei Fällen gleiche Reaktion der Melaninbildung *M*, die zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt, nämlich *DF*, und alle im richtigen Stadium befindlichen Schuppen schwärzt. Die Geschwindigkeit der Differen-

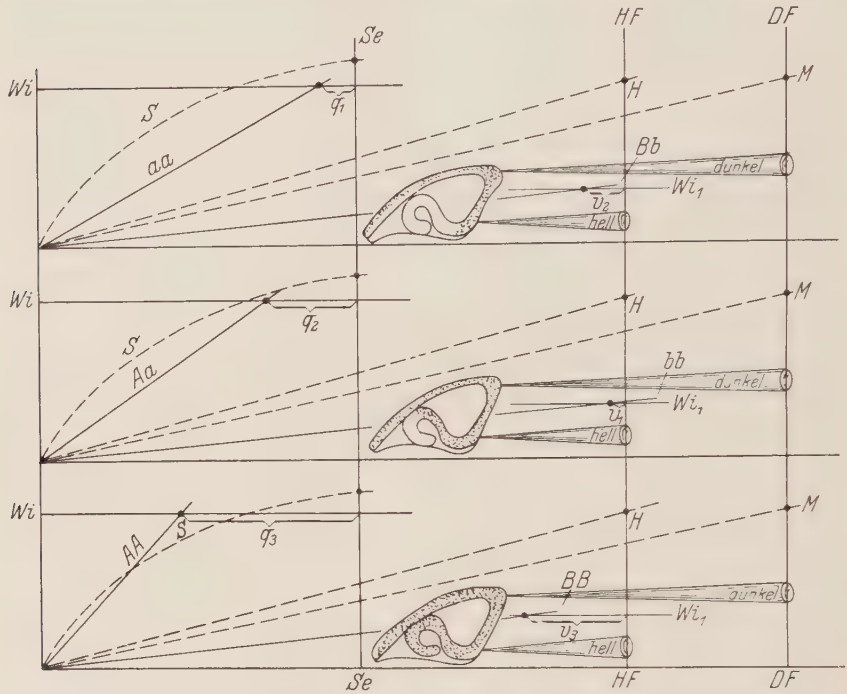


Abb. 50. Schema für die Flügelmuster der Weibchentypen von Papilio dardanus.

zierung der später schwarzen Schuppenbezirke ist wie früher (s. Abb. 44) durch Kegel angegeben, ebenso die Differenzierungsgeschwindigkeit der hellen Schuppenbezirke, die als Wirkung der Reaktion *H* zum Zeitpunkt *HF* fähig sind, den verfügbaren hellen Farbstoff aufzunehmen. Da ist ferner die von einem Faktorenpaar *BB*, *bb* abhängige Reaktion, die diesen in die hellen Musterteile einzulagernden Farbstoff erzeugt. Wenn wir annehmen, daß die Farben Weiß, Gelb, Orange verschiedene Oxydationsstufen eines Chromogens sind, dann hängt die erscheinende Farbe, wie schon öfter ausgeführt, von der Zeitspanne ab, die zur Oxydation zur Verfügung steht, also den Strecken

v_1, v_2, v_3, bei den verschieden schnellen Reaktionen *BB*, *Bb*, *bb*. Das Schema zeigt also, wie recht verwickelte Verhältnisse der Musterbildung in Abhängigkeit von Genen sehr einfach aus dem Prinzip der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten erklärt werden können. Das soll natürlich nicht mit der Behauptung identisch sein, daß alle Einzelheiten des analysierten Falles genau so ablaufen wie geschildert. In einem solchen System mit mehreren Variabeln kann ja der gleiche Effekt erzielt werden durch Verschiebung an verschiedenen Stellen, wie wir das im Lauf unserer Darlegungen schon öfters sahen. Es soll also nur behauptet werden, daß der Erscheinung ein System vom Typus des dargestellten zugrunde liegt.

d) **Geschlechtskontrolle.** In dem zuletzt untersuchten Fall kam nun noch die Besonderheit der Geschlechtskontrolle hinzu, also die Tatsache, daß bei ganz gleicher Genkonstitution im männlichen Geschlecht nur der eine Phänotypus erscheinen kann, daß somit zu den Systembedingungen für die Entwicklung der verschiedenen Muster außer der richtigen Kombination der Gene *AA BB* noch die Anwesenheit der weiblichen Genkonstitution gehört. Dies ist, wie ich an anderen Stellen gezeigt und experimentell bewiesen habe[1]), nur ein Spezialfall der so verbreiteten Geschlechtskontrolle, die sich in der Ausbildung verschiedener sekundärer Geschlechtscharaktere bei (mit Ausnahme der Geschlechtsgene) identischer Genkonstitution dokumentiert. Wenn z. B. die Flügel der männlichen L. dispar graubraun sind und der weiblichen weiß, so kann das Grau bei einer anderen Genkonstitution (Mutation) zu Schwarz werden. Weibchen aber mit der gleichen mutierten Genbeschaffenheit bleiben weiß (daß sie die gleiche Genbeschaffenheit haben, kann direkt demonstriert werden, wenn sie intersexuell werden und dann die erwartete männliche Flügelfärbung erhalten). Diese Geschlechtskontrolle muß nun in dem System des Flügels selbst gelegen sein (richtiger der Epidermis, da Körperfärbung und Flügelfärbung immer zusammengehen), denn 1. zeigen halbierte Gynandromorphe in der Regel die typischen Geschlechtsfärbungs- und Zeichnungsmuster auf jeder Seite; 2. zeigen Gynandromorphe in Fällen von geschlechtskontrolliertem Polymorphis-

[1]) Goldschmidt (1920); Goldschmidt und Fischer; Goldschmidt und Minami.

mus auf der männlichen Seite das typische männliche Kleid, auf der weiblichen Seite aber die möglichen Weibchentypen, z. B. Paphia oder Valesina in dem von Fischer und mir[1]) analysierten Argynnis-Fall; 3. behält nach Kopec eine auf das andere Geschlecht transplantierte Flügelanlage ihre geschlechtliche Färbung. (Als Komplikation, die schon früher erwähnt wurde, kommt allerdings noch hinzu, daß bei halbierten Gynandromorphen trotzdem eine Flügelseite manchmal ein sexuelles Mosaik zeigen kann. Die frühere Diskussion läßt sich sinngemäß auch an dieser Stelle anwenden.)

Einen Einblick in das Wesen des Vorgangs geben uns bereits solche Fälle wie der früher behandelte und illustrierte Fall der Vererbung des Melanismus der Nonne. Hier rufen bestimmte Genkombinationen bestimmte Ausdehnung der schwarzen Bezirke auf der Flügelfläche hervor; dies wurde oben für weibliche Individuen abgebildet und in dem Schema Abb. 44 im Sinn unserer Theorie interpretiert. Bei den Männchen nun finden sich die gleichen Typen vor, aber sie eilen den Weibchen in der Schwärzung voraus. Das heißt, daß bei gleicher Kombination der Gene für Melanismus, z. B. *Aa Bb* das Männchen eine Stufe dunkler ist als das Weibchen. Wir haben diese Situation in der betreffenden Arbeit (1921) ganz allgemein so ausgedrückt, daß, wenn durch die Wirkung der Gene eine bestimmte Quantität Pigment erzeugt wird, diese den kleineren männlichen Flügel schneller bedeckt als den größeren weiblichen. Auf Grund der seitdem gemachten Fortschritte in der Analyse des Flügelmusters läßt sich das nun konkreter fassen. Wir sahen in der Abb. 44, daß die relative Größe des schwarzen Areals im Flügel abhängt von den Quantitäten q, q_1, q_2 der „Schwarzsubstanz", die im Augenblick der Schichtung während der sensibeln Periode zur Verfügung steht auf Grund der Geschwindigkeit der *AA BB*- usw. Reaktionen. Bei gleicher Quantität der Substanz, aber unter der Einwirkung der von den Geschlechtsgenen unabhängig determinierten Flügelgröße, nehmen die *S*-Schichten im kleineren Flügel ein relativ größeres Areal ein. Dies ist natürlich nur eine Erklärungsmöglichkeit, deren allgemeiner Charakter ist, daß der geschlechtliche Unterschied bedingt wird dadurch, daß zu dem oben beschriebenen System der Entstehung des melanistischen Musters eine weitere Variable abhängig von den Geschlechtsgenen

[1]) Eine Beschreibung ist in Roux' Archiv im Druck.

hinzukommt, die Verschiebungen an irgendeinem Punkt des Systems bedingt. In der gemachten Annahme besteht die Verschiebung in einer quantitativen Änderung des kolloidalen Systems zur Zeit der Schichtung. Dasselbe Resultat könnte aber auch erzielt werden, wenn z. B. die männlichen Gene die Kurve *S* verlangsamten, wodurch der Zeitpunkt *Se* – *Se* später fiele usw. Auch hier kann ja nur der Typus der Interpretation abgeleitet werden.

Übertragen wir nun den gleichen Gesichtspunkt auf alle Fälle der Geschlechtskontrolle, so können wir ihre Erklärung in allgemeinster Form an dem folgenden Schema (Abb. 51) ablesen. Wir nehmen nur zwei Reaktionsketten an, einmal die Reaktionen, die eine bestimmte Färbung bedingen, zu einer Reaktion zusammengefaßt, die stets mit einer

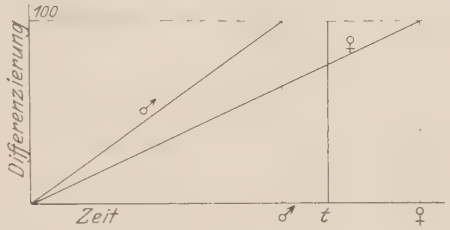


Abb. 51. Schema der Geschlechtskontrolle nach Goldschmidt-Minami.

bestimmten Geschwindigkeit verläuft und nach dem Zeitpunkt *t* zum Resultat führt, das etwa die Oxydierung weißer zu gelber Farbe bedeuten mag. Wir fassen ferner die Gesamtheit der von den Geschlechtsgenen abhängigen Differenzierungsgeschwindigkeiten in je eine Kurve für männliche und weibliche Differenzierung zusammen, die verschiedene Geschwindigkeiten haben und auf der Ordinate 100 zum Differenzierungsabschluß führen. Die Kurve zeigt ohne weiteres, daß die Gelbreaktion zum Zeitpunkt *t* nur beim Weibchen stattfinden kann, da sie für das Männchen zu spät fällt. Diese allgemeine Darstellung einer durch die Geschlechtsgene in das abgestimmte Reaktionssystem eingeführten Variabeln kann im Spezialfall natürlich verschiedene Formen annehmen wie etwa die oben für die Nonne durchgeführte. So könnte sie etwa für den Fall des Papilio dardanus, wie er in Abb. 50 analysiert ist, die Form haben, die Abb. 52 wiedergibt. Sie stellt uns den ersten Abschnitt

des früheren Schemas, Abb. 50, dar. Wir haben die drei Kurven für die Formen *aa*, *Aa*, *AA* gleichzeitig in das Koordinatensystem eingetragen, denen die Quantitäten q_1, q_2, q_3 der in das Flügelchen einströmenden „Schwarzsubstanz" entsprechen, wie S. 189 ausgeführt ist. Wir nehmen nun an, daß die Geschlechtsgene durch Beeinflussung der Geschwindigkeit einer weiteren Reaktionskette die Zeit abgrenzen, die für den „Einströmungsvorgang" zur Verfügung steht. Wir können diese Reaktionskette durch die punktierten Kurven angeben, die auf dem Niveau W_1W_1 ihr Wirkungsquantum erreichen, mit dem der Einströmungs-

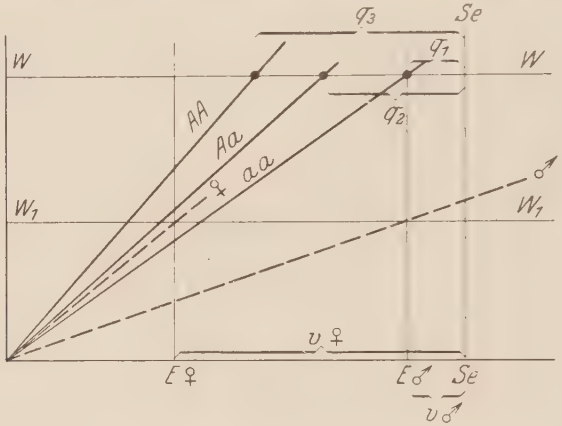


Abb. 52. Schema der Geschlechtskontrolle von P. dardanus.

vorgang beginnen kann. Das Ende des Vorgangs ist wieder durch den unabhängig determinierten Zeitpunkt $Se - Se$ festgelegt. Wenn nun die weibliche Reaktion zu dem Zeitpunkt E ♀ zum Effekt führt, die männliche Reaktion aber erst zu dem Zeitpunkt E ♂, dann steht beim Weibchen im ganzen die Zeit E ♀ — $Se = v$ ♀ zur Verfügung, beim Männchen aber nur E ♂ — $Se = v$ ♂. Das bedeutet somit, daß beim Weibchen, je nach der Genkonstitution, die Quanten q_1, q_2, q_3 einströmen mögen (die drei Weibchentypen), beim Männchen aber, was die Genkonstitution auch sei, maximal das Quantum q_1. Dies genügt wohl, um zu zeigen, wie die kompliziertesten Phänomene sich in unserem System der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten durch eine oder wenige Variabeln hervorbringen lassen. Immer wieder sei

aber betont, daß es sich vor der Hand nur um die Aufstellung des Typus des Geschehens handeln kann. Ob es einmal möglich sein wird, auch die Einzelheiten zu analysieren, muß der Zukunft überlassen werden.

f) Modifizierbarkeit.

Im Muster des Schmetterlingsflügels, wie überhaupt bei vielen von der Vererbungslehre betrachteten Außeneigenschaften, kommt schließlich noch ein weiteres theoretisch bedeutungsvolles Phänomen zur Beobachtung. Solche Muster sind ebenso wie andere Außeneigenschaften im einzelenn Fall mehr oder minder durch äußere Bedingungen modifizierbar; und diese nicht erblichen Modifikationen sind phänotypisch vielfach identisch mit Außeneigenschaften, die durch eine abweichende Genkonstitution hervorgerufen werden. Jedem Genetiker sind aus seinem Arbeitsgebiet solche Fälle bekannt; um nur einige zu nennen, die sich auf in diesem Buch schon erwähnte Vererbungsphänomene beziehen, so ist die Raupenzeichnung der Lymantriaraupen, deren Abhängigkeit von verschiedenen multipel-allelomorphen Genen wir früher studierten, in der gleichen Richtung durch äußere Bedingungen modifizierbar; die Zahl der Augenfazetten im Drosophilaauge wird durch verschiedene Temperaturen genau so verschoben wie durch die verschiedenen Genkonstitutionen der bandäugigen Formen; das Muster des Schmetterlingsflügels kann durch Temperatureinwirkungen so geändert werden, daß es dem anderer Erbrassen gleicht. Für den rein mendelistischen Genetiker und Faktorentheoretiker ist das Problem mit den Begriffen Phänotypus, Genotypus, Mutation, Modifikation erledigt. Dem entwicklungsphysiologisch denkenden Genetiker erscheint es aber als ein Phänomen, das in das Wesen der Wirkung der Faktoren Einblick gewähren muß. So wurde es in diesem Sinn auch von mir schon bei der ersten Entwicklung meiner Theorie herangezogen.

Gehen wir nochmals aus von dem Elementarfall der Intersexualitätsexperimente, der Erzeugung der verschiedenen Stufen weiblicher Intersexualität durch Einführung zu großer Quantitäten des *M*-Faktors in die Kreuzung, so daß vor dem Ende der Differenzierung ein Schnittpunkt zwischen den *F*- und *M*-Kurven erzielt wird, der Drehpunkt, wie wir das oft erörterten und in dem bekannten Schema illustrierten. Wenn

wir dies Schema nun nochmals in Abb. 53 betrachten, dann ist es klar, daß es möglich sein müßte, Intersexualität auch zu erzielen, wenn es gelingt, den Endpunkt der Differenzierung t — t bei sonst unveränderten Kurven nach t_1 – t_1 zu verschieben, da nunmehr auch die normalen Kurven F und Mm einen Schnittpunkt während der Entwicklungszeit erhalten. Dieser Versuch gelang tatsächlich durch Temperatureinwirkungen (s. o.), woraus hervorgeht, daß die F- und M-Kurven einerseits und die Reaktionsabläufe der allgemeinen Differenzierungsgeschwindigkeit anderseits einen verschiedenen Temperaturkoeffizient besitzen müssen. Da wir nun alle Differenzierung mit einem ebensolchen Schema von ab-

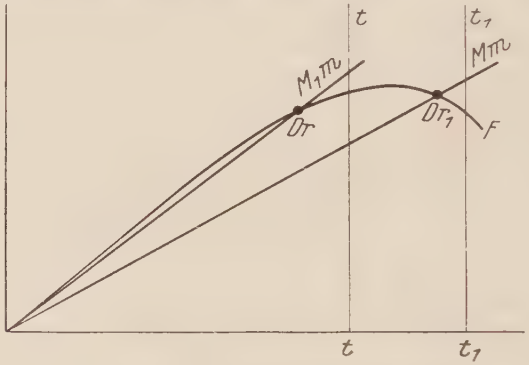


Abb. 53. Schema der Geschlechtsdifferenzierung.

gestimmten Reaktionsabläufen darstellen können, so folgt hieraus schon ganz allgemein, daß ein jeder äußere Faktor, der die Geschwindigkeit einer der zum System gehörigen Reaktionen differentiell beeinflussen kann, phänotypisch das gleiche Resultat hervorrufen muß wie eine quantitative Veränderung des zugehörigen Mendelfaktors (mutierter Faktor), der durch die verschiedene Quantität ebenfalls die Geschwindigkeit der gleichen Reaktion im gleichen Sinn ändert. Dies ist also, ganz allgemein gesprochen, unsere Erklärung für das so häufig gefundene Phänomen der gleichsinnigen Wirkung von Genen und äußeren Faktoren.

Beispiele zur Illustration dieser Erkenntnis ließen sich wohl aus allen Gebieten der Vererbungslehre heranziehen; nur zwei seien erwähnt, eines, das sich auf einen früher genau analysierten genetischen Fall bezieht, und eines, das zum engeren Thema dieses Abschnitts gehört. Wir

haben früher genau die multipel-allelomorphe Serie der Bandaugenmutation von Drosophila besprochen. Hier ist die Zahl der Augenfazetten bedingt durch die Ausgangsquantität der beteiligten Gene, wie wir im einzelnen ausführten, und wir gaben die entwicklungsphysiologische Erklärung nach dem Prinzip der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten. Es ist nun hauptsächlich durch die Arbeiten von Zeleny und Krafka bekannt, daß in diesen Fällen der Phänotypus, die Fazettenzahl, von der Temperatur abhängig ist, so daß durch diesen äußeren Faktor die Fazettenzahl genau so bedingt sein kann wie durch die Genquantität. Zeleny (1923) sieht sich denn auch gezwungen, eine Interpretation dieser Tatsache anzunehmen, die der eben gegebenen genau entspricht[1]). Er drückt dies so aus: „Da die Temperatur nur während weniger Stunden des Larvenlebens wirksam ist, muß man annehmen, daß die ersten Schritte in der Bildung der Ommatidien auf eine bestimmte Entwicklungsperiode beschränkt sind. Die Länge dieser Periode ist von den allgemeinen physiologischen Prozessen der Larve bedingt, während die Geschwindigkeit der Ommatidien-Bildung während dieser Periode eine Funktion besonderer Prozesse mit verschiedenem Temperaturkoeffizient ist." Ferner: „Vielleicht der interessanteste Punkt in bezug auf die gegebenen Daten ist der Beweis, daß das Gen ultrabar den gleichen Reaktionstyp hat wie eine Temperaturdifferenz. Es ist also möglich, die Wirkung bestimmter Erbfaktoren in korrespondierenden Temperaturwirkungen auszudrücken." Hätte Zeleny noch diese Wirkung direkt als Reaktionsgeschwindigkeiten bezeichnet, so hätte er sich damit völlig meiner Vererbungstheorie angeschlossen, obwohl er an anderer Stelle sich direkt gegen die Quantitätstheorie ausspricht.

Das andere Beispiel bezieht sich wieder auf das Zeichnungsmuster der Schmetterlinge und wurde in diesem Sinne schon 1920 von mir herangezogen. Es ist hauptsächlich durch Standfuss und Fischer bekannt,

[1]) Zeleny scheint meine Ableitung unbekannt geblieben zu sein, die sich zuerst im Americ. Naturalist 1917 (S. 48) findet und dann ausführlicher in „Die quantitativen Grundlagen usw." (S. 132ff.). Ferner in bezug auf Intersexualität in Naturwissenschaften 1922. Es ist dies um so bedauerlicher, als Zeleny einer der wenigen amerikanischen Genetiker ist, die sich bemühen, über die formale Faktorenlehre hinaus zu einem entwicklungsphysiologischen Verständnis der Vererbung zu gelangen.

daß durch Temperaturexperimente an Schmetterlingspuppen Formen erzeugt werden können, die das gleiche Muster zeigen, durch das bestimmte erbliche geographische Variationen gekennzeichnet sind[1]). Es ist ohne weiteres klar, daß diese Tatsache sich wieder der obigen allgemeinen Form der Erklärung der ganzen Tatsachengruppe einordnet, und so können wir sie ohne weitere Diskussion in einem Kurvenschema, Abb. 54, demonstrieren. Wir nehmen der Einfachheit halber nur eine Reaktionskette an, die für die betreffenden Musterteile in Betracht kommt, und wählen nur den einen der verschiedenen möglichen Typen, die uns vorher begegneten. Das entscheidende Gen der Stammart AA katalysiert also

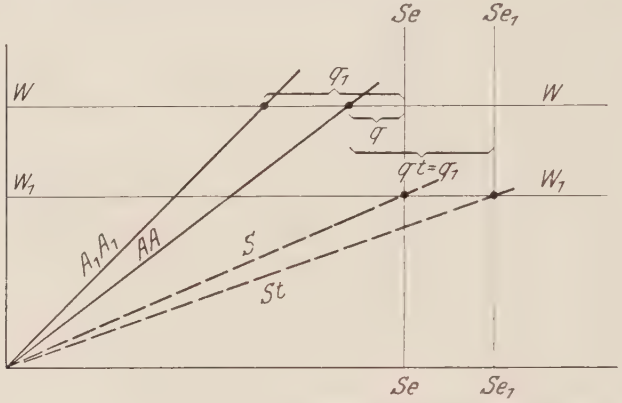


Abb. 54. Kurvenschema zu den Temperaturexperimenten an Schmetterlingen.

eine Reaktion bestimmter Geschwindigkeit, die auf dem Schnittpunkt mit W ihr wirksames Minimum erreicht. Die noch bis zum Zeitpunkt der „Schichtung" des Musters verfügbare Zeit ist dann das Maß für den relativen Umfang des betreffenden Musterteils im Gesamtmuster z. B. einer schwarzen Fläche (siehe oben). Die geographische Variation habe das Gen A_1A_1 von größerer Quantität, dementsprechend größere Reaktionsgeschwindigkeit, früherer Schnittpunkt mit W, längere Zeitspanne

[1]) In diesem Fall ist allerdings m. W. nie nachgewiesen worden, daß die Varietäten mit der Stammform gekreuzt mendeln. Da dies aber in so vielen anderen Fällen feststeht, kann es wohl kaum bezweifelt werden. Daß die Naturformen und die Temperaturformen wirklich identisch sind und nicht etwa bloß oberflächlich ähnlich, davon konnte ich mich selbst an Fischers schönem Material überzeugen.

q_1 und entsprechende Veränderung des Musters. Der Zeitpunkt $Se - Sc$, also Beendigung des Schichtungsvorgangs und damit der sensibeln Periode, wird durch eine unabhängige Reaktion S bestimmt, deren Wirkungsquantum mit dem Schnittpunkt mit W_1 gegeben ist und bei beiden Rassen die gleichzeitliche Lage von $Se - Sc$ bedingt. Die S- und A-Kurven haben aber, wenigstens während der sensibeln Periode, einen verschiedenen Temperaturkoeffizienten, so daß bei der Ausgangsrasse AA durch Temperatureinwirkung in dieser Periode zwar die Kurve AA unverändert bleibt, S aber zu St wird. Damit wird der Zeitpunkt Se nach Sc_1 verschoben und damit die Strecke q zu q_t, das aber gleich q_1 ist; die Temperatur wirkt somit durch Verschiebung eines Gliedes des Reaktionssystems in genau der gleichen Weise wie eine Mutation von A zu A_1 durch Verschiebung eines anderen Glieds.

Dies führt uns nun nochmals zu dem schon früher erwähnten Saisondimorphismus der Schmetterlinge zurück. Er besteht bekanntlich darin, daß eine bestimmte Art in ihrer Frühjahrs- und Sommergeneration oder in ihrer Trockenzeit- und Regenzeitgeneration ein verschiedenes Zeichnungsmuster besitzt. Die beiden Muster mögen nur ein wenig quantitativ verschieden sein, sie mögen stärker verschieden sein im Rahmen einer gemeinsamen Grundlage und sie mögen so verschieden sein, daß man glauben könnte, Formen aus ganz verschiedenen Gruppen vor sich zu sehen[1]). In den bekannten Temperaturexperimenten (seit Dorfmeister und Weismann) ließen sich dann durch Temperatureinwirkungen während der sensibeln Periode alle Zwischenstufen zwischen den beiden Extremen erzeugen. Es ist nun klar, daß bei den beiden Generationen einer Form das gleiche auf denselben Genen beruhende Reaktionssystem für das Muster vorliegt, also daß Frühjahrs- und Herbstform nicht etwa erblich verschieden sind; aber ein Glied des Systems muß bei den zwei Generationen irgendwie verschieden sein. Von diesem Glied aber wissen wir folgendes: Da im Experiment die gleiche Verschiebung im Muster wie beim natürlichen Wechsel der Generationen (samt den denkbaren Zwischenstufen) durch Temperatureinflüsse erzielt werden kann, so muß in Analogie zu allem vorhergehenden das dafür verantwortliche Glied des Reaktionssystems erstens

[1]) Beispiele abgebildet in Hesse-Doflein: Tierbau und Tierleben. 2. Bd.

einen anderen Temperaturkoeffizienten haben als andere gleichzeitige Reaktionen; und zweitens muß dieses Glied nicht etwa die Erbanlage des Musters selbst betreffen, sondern es muß mit der Hauptvoraussetzung des Saisondimorphismus, dem Wechsel der Generationen zu tun haben. Denn der Wechsel im Muster innerhalb einer einzigen erblichen Reaktionsnorm des Musters hängt davon ab, daß im Lebenszyklus dieser Formen zwei Generationen abwechseln, eine, die sich sofort entwickelt und eine, die erst überwintern muß. Bei den Seidenraupen nennt man dies Voltinismus und weiß, daß er erblich ist; wir können von einer zyklischen Vererbung sprechen, die es bedingt, daß je nach Verlauf einer Zwischengeneration die Entwicklung eine Ruhezeit, eine Latenzzeit (in der Natur Überwintern oder Übersommern) benötigt.

Der entscheidende verschiebbare Teil des Reaktionssystems muß also der sein, auf dem die Alternative: Überwinterung — Nichtüberwinterung beruht, der Voltinismus, wie ich schon 1920 ausführte. Dies scheint sich auch in den neuen Versuchen von Süffert bestätigt zu haben, die u. a. zeigten, daß das Entscheidende für die Entstehung der verschiedenen Muster im Experiment die „Latenzzeit", das Eintreten eines Ruhestadiums nach der Verpuppung ist, das normalerweise den Winter über anhält, im Experiment aber zu verschiedener Dauer gezwungen werden kann.

Für unsere gesamten Vorstellungen ist dann aber das Eintreten der Latenz in der einen Generation, ihr Fehlen in der anderen, also die rhythmische Vererbung der Latenz (gleich Vererbung unter Überspringung einer Generation), entwicklungsphysiologisch betrachtet das gleiche, als wenn in den beiden Generationen je ein anderes Gen vorhanden wäre, denen Reaktionskurven von verschiedener Geschwindigkeit zugeordnet wären, die also nach verschieden langer Zeit (gleich Puppenruhe — keine Puppenruhe) zum Effekt, der Metamorphose führten. Wir haben aber gerade eben gesehen, wie es sich erklärt, daß ein solches Kurvensystem in identischer Weise verschoben wird, einmal durch Vorhandensein verschiedener Gene (Genquantitäten), die eine der Reaktionen katalysieren, ein andermal durch Temperatureinwirkungen. Der Saisondimorphismus könnte daher z. B. an einem Kurvenschema

wie das für den Papilio dardanus (Abb. 50) abgelesen werden. Wir müßten nur sagen, daß die Kurven der beiden Gene *AA* und *aa* usw. nicht die Wirkung zweier Gene bedeuten, sondern die in zwei aufeinanderfolgenden Generationen wechselnde Wirkung (rhythmische Vererbung, Voltinismus) eines und desselben Gens[1]). Der Effekt ist in beiden Fällen der gleiche, Verschiebung des Musters durch Änderung der Geschwindigkeit eines Gliedes des Systems der abgestimmten Reaktionen. Und dies Glied, die Voltinismusreaktion, ist es hier, das den differenten Temperaturkoeffizienten, wenigstens während der sensibeln Periode, hat.

Der Fall kann auch durch ein Kurvenschema dargestellt werden, das

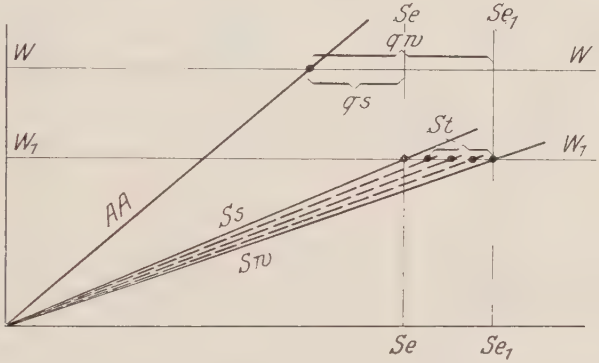


Abb. 55. Schema zum Saisondimorphismus.

prinzipiell dem vorher für die geographische Variation ausgeführten gleicht (Abb. 55). *AA* gibt wieder die auf eine Reaktionskette reduzierte Gesamtheit der Reaktionsabläufe wieder, die die Voraussetzung für die Musterbildung durch „Schichtung" zum Zeitpunkt *Se* gibt. Diese Kurve ist identisch bei Sommer- und Winterformen. Der Zeitpunkt *Se* wird wieder unabhängig determiniert durch die Reaktion *S*, die als Konsequenz der uns zunächst unverständlichen rhythmischen Vererbung (Reaktionskette über mehr als eine Generation hinaus) für die Sommergeneration als *Ss* verläuft, für die Wintergeneration als *Sw*. Damit ergeben sich die beiden Zeitpunkte *Se Se* und $Se_1\ Se_1$ für die beiden Generationen und damit ganz analog den obigen Ausführungen

[1]) Auf diese zunächst rätselhafte Vererbungsform, die öfters in der Natur vorkommt, kommen wir später zurück.

die beiden Muster proportional q_s und q_w. Die Kurve S hat aber in der sensibeln Periode einen anderen Temperaturkoeffizient als AA und kann somit im Temperaturversuch in die verschiedenen Lagen verschoben werden, die durch die Schnittpunkte S_t angedeutet sind. Damit können wir die Besprechung des Flügelmusters der Schmetterlinge abschließen und weisen nur nochmals auf die oben, S. 163, bereits gezogenen Schlußfolgerungen hin, daß wir hier ein Modell für alle Musterbildung vor uns haben, daß die Analyse dieses Musters mutatis mutandis zum Verständnis jeder lokalisierten Differenzierung führen muß. Wir glauben auch, daß ein genaues Durchdenken gerade dieses Abschnitts dazu führen muß, den heuristischen Wert unserer Theorie, zu dem auch die weitgehende Fähigkeit der Anpassung an den Einzelfall gehört, anzuerkennen.

D. Ergänzendes zum Problem des Musters.

Wir haben nun das Prinzip der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten in ihrer Abhängigkeit von Genquantitäten auf die Hauptstufen des Determinationsvorgangs angewandt; 1. auf die Determination im Ei und die primäre Differenzierung; 2. auf die sekundäre Differenzierung der Organsysteme; 3. auf eine weitere Stufe der Determinierung innerhalb von Organen und schließlich 4. auf die Determination von Außencharakteren des fertigen Organismus. Es bedarf wohl keines besonderen Hinweises, daß in dem gleichen Zusammenhang die Gesamtheit der neueren Erkenntnisse im Determinationsproblem, also die Arbeiten vor allem der Schulen Braus, Harrison, Spemann angeführt werden könnten, die ja alle zu einer Erkenntnis spezifischer Zeitpunkte des Determinationsvorgangs sowie seines Wesens als fortschreitende materielle Chemodifferenzierung geführt haben. Nur auf einige Punkte sei noch hingewiesen, die für das geordnete Zusammenspiel nebeneinander verlaufender Reaktionsketten von Interesse sind und auch für spätere Erörterungen eine gewisse Bedeutung haben.

a) Das Prinzip der doppelten Sicherung.

Es gibt bekanntlich eine Reihe von Determinationsvorgängen, von denen man erwarten sollte, daß sie in Abhängigkeit von anderen Ereig-

nissen determiniert werden, die sich dann aber doch als unabhängig determiniert erweisen. Das bekannteste Beispiel ist vielleicht das von Braus untersuchte Kiemendeckelloch der Urodelenlarve, das dem Durchbruch der vorderen Gliedmaße dient und durch deren Druck auf die Haut hervorgerufen sein sollte, tatsächlich aber unabhängig von den Gliedmaßen determiniert ist. Ein anderes sehr schönes Beispiel, das nun auch die Beziehung zu mendelnden Genen erkennen läßt, ist das folgende: Bei der Verpuppung der Schmetterlingsraupe werden bekanntlich die

Abb. 56. Normale Bombyx und flügellose Mutation.
Oben die flügellosen Puppen. Ishiwata phot.

schon vorher angelegten Flügelchen frei und kommen in der bekannten Lage an die Oberfläche der Puppe. Der Puppenkörper hat an dieser Stelle eine charakteristisch gebaute Einsenkung, die genau die Form der Flügel hat, die in diese Bucht eingelagert werden. Prof. Ishiwata zeigte mir nun eine flügellose Mutation des Seidenspinners, die auf einem einfach mendelnden rezessiven Gen beruht. Wie nebenstehende Abb. 56 zeigt, sind hier aber die Gruben zur Aufnahme der Flügel vollständig normal entwickelt, obwohl gar keine Flügel angelegt werden. Die beiden Determinationsvorgänge sind also voneinander unabhängig. In derartigen Fällen kommt es nun vor, daß zwar der betreffende Deter-

minationsvorgang unabhängig verlaufen kann, z. B. die Entwicklung des Kiemendeckellochs, außerdem aber auch noch abhängig, also von dem anderen Organ beeinflußt wird (das Kiemendeckelloch ist kleiner, wenn der Reiz der Extremität fehlt). Man hat dies mit einem teleologischen Gedankengang bekanntlich als doppelte Sicherung bezeichnet.

Vom Standpunkt der Vererbungstheorie aus dürfte dies doch wohl etwa in folgender Weise zu interpretieren sein: Wir kennen seit Nilsson-Ehles klassischen Untersuchungen Fälle, in denen von zwei verschiedenen mendelnden Genen, jedes allein wie beide zusammen, den gleichen Außencharakter bedingen. Entwicklungsphysiologisch bedeutet das, daß das Endprodukt zweier verschiedener Reaktionsketten das gleiche ist. Die beiden Reaktionsketten mögen aber im übrigen völlig verschieden sein (Modell: CO_2 als Endprodukt alkoholischer Gärung und Karbonatspaltung), und sie mögen in ihrem getrennten Ablauf ganz verschiedenartige Entwicklungsprozesse beeinflussen. In diesem Fall sind es Endprodukte, die direkt als Außencharaktere erscheinen, zu denen die getrennten Reaktionsketten führen. Es mögen aber auch etwas früher liegende Produkte sein, die dann Determinationsstoffe darstellen. So mag dann der Determinationsstoff, der die Linsenbildung ermöglicht, in der Epidermis und gleichzeitig im Augenbecher entstehen, und das entwicklungsphysiologische Ergebnis wäre dann die doppelte Sicherung der Linsenbildung.

b) Die „Systembedingungen".

In unserer bisherigen Analyse der Entstehung des Musters im weitesten Sinn auf Grund der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten spielen nun die Systembedingungen eine beträchtliche Rolle. Die allgemeinen physikalisch-chemischen Bedingungen des jeweiligen Ganzen oder Teilsystems waren es, die mit physikalischer Notwendigkeit ein bestimmtes Gleichgewicht der jeweils vorhandenen nicht mischbaren, resp. entmischten Stoffe, also eine räumliche Anordnung, Lokalisation, bedingten, die wir allgemein auch als „Schichtung" bezeichneten. Diese Systembedingungen waren zunächst völlig unabhängig von der zellulären Differenzierung des Keimes zu betrachten, indem die einzelnen Systeme oder Teilsysteme, wie das ungefurchte Ei, das gefurchte Ei,

die Extremitätenknospe, die Flügelanlage als einheitliches mehrphasiges kolloidales System betrachtet wurden, in dem die Schichtung nach Gesetzen erfolgte, für die das Liesegang-Phänomen oder andere ähnliche Modelle ein Beispiel darstellte. Es fragt sich nun, ob diese Systembedingungen, die selbst jeweils die Konsequenz aller vorausgegangenen Differenzierungsprozesse sind, sich im einzelnen noch weiter verfolgen lassen, als es bisher geschah.

Der erste Schichtungsprozeß im Ei, der also schon bestimmte Systembedingungen zur Voraussetzung hat, ist ja die Polarisation der Hauptachse. In diesem Fall, wie schon früher ausgeführt, ist die entscheidende Systembedingung bekannt, nämlich die Orientierung zum mütterlichen Organismus (z. B. Befestigung des Eies an der Rhachis bei Ascaris), die die Richtung eines „Säftestroms" bedingt, wenn wir mit diesem Wort ganz allgemein irgendeinen gerichteten Diffusionsvorgang bezeichnen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß dies bei den verschiedensten Determinationsvorgängen eine der wichtigsten und häufigsten Systembedingungen darstellt, die wohl bei jeder polarisierten, serialen Differenzierung eine Rolle spielt. Die, allerdings im Rahmen ganz anderer Gedankengänge, aufgestellte Theorie Childs vom axialen Stoffwechselgefälle wie von Ubischs ähnliche Gedanken über ein Differenzierungsgefälle wären in diesem Punkt unserer Theorie einzugliedern.

Ein zweiter Typus von Systembedingungen sind diejenigen, auf denen eine spiegelbildliche Schichtung von organbildendem Material beruht, denn auch dieser Vorgang, dessen Folge die Bildung einer Symmetrieachse im System oder Teilsystem ist, muß eine Schichtung auf Grund bestimmter Systembedingungen sein. Welches diese Bedingungen sind, wissen wir nicht, aber wir müssen annehmen, daß sie prinzipiell der gleichen Natur sind wie die die Polarität bedingenden, da bei Insekten Fälle bekannt sind, in denen die Symmetrie des Eies der Symmetrie der Mutter entspricht, also doch wohl auch durch stoffliche Beziehungen, die wir allgemein Säftestrom nannten, bedingt sind. (Modell: Cascade.) Systembedingungen dieser Art sind es wohl, die die Voraussetzung bilden für Organdifferenzierung durch Zweiteilung ganzer Anlagen, auf deren Bedeutung für das Entwicklungsgeschehen Heidenhain in einer Reihe interessanter Arbeiten hingewiesen

hat[1]), in denen er das vorher unbeachtete Material der richtigen Stelle im Determinationsproblem einreiht. In unserer Gesamtdarstellung reihen sich diese Gedanken ohne Schwierigkeit den Prozessen der Musterbildung sekundärer, tertiärer usw. Natur ein.

Sodann aber muß mit fortschreitender Entwicklung die Unterteilung des einzelnen Systems in Zellen eine entscheidende Systembedingung sein, die nicht nur das System, physikalisch betrachtet, zu einem sehr komplizierten macht, sondern vielfach die bei dem Schichtungsvorgang im System entscheidenden Systembedingungen liefern wird. Es ist wohl anzunehmen, daß dies immer mehr in Erscheinung tritt, je weiter die zelluläre Differenzierung mit fortschreitender Entwicklung geht. Im gegebenen Teilsystem, wie Extremitätenknospe, Flügelanlage mag daher eine in einem bestimmten Zeitpunkt eintretende chemische Verschiedenheit Systembedingungen antreffen (auf denen die folgende Schichtung beruht), die im wesentlichen durch die Anordnung wie physikalisches Verhalten der Zellen bedingt sind. (Im einzelnen etwa Vorhandensein von osmotischen Membranen, Stellen verschiedener kolloidaler Beschaffenheit und ähnlichem.) Der Kürze halber wollen wir diese als die cellulären Spannungen des Systems bezeichnen.

Bei dem Versuch, Zeichnungsmuster als Modell jedes anderen Differenzierungsmusters zu analysieren, war ich schon vor sehr langer Zeit auf diese cellulären Spannungen des Systems gestoßen. Ein dem Münchener Zoologischen Institut geschenkter Tigerembryo zeigte noch vor jeglicher Pigmentbildung auf das deutlichste die Tigerzeichnung in Gestalt erhabener Hautverdickungen, die sich auf Schnitten als die Anlagen von Leithaaren erwiesen[2]). Die Pigmentstreifen erwiesen sich also als durch bestimmte Strukturverhältnisse der Haut bedingt, die selbst

[1]) Wir können uns also nicht mit solchen Gedankengängen befreunden, die hinter der Symmetrie Molekularstrukturen der Materie nach Art des rechts- und linksdrehenden Zuckers suchen oder gar mit der Aufstellung einer mystischen Kategorie für Symmetrie. Symmetrie bietet sich uns vielmehr unter dem Bild eines stofflichen Stroms dar, der sich kaskadenförmig verzweigt und dessen einzelne Punkte deshalb zu ihren Nachbarpunkten jeweils rechts und links umgekehrte Vorzeichen haben müssen.

[2]) Die Untersuchung war einem Doktoranden überwiesen worden, der aber später den Beruf wechselte. Präparate und Abbildungen sind aber leider nicht mehr aufzufinden; es wurde nichts publiziert.

wieder ein Muster besonderer cellulärer Differenzierung waren. Der gleiche Vorgang wurde bald darauf von Toldt gefunden und in sorgfältigen Arbeiten untersucht (Literatur bei Haecker, 1925). Ich glaubte dann bei der Untersuchung des Musters der Flügel der Schmetterlinge das gleiche Prinzip angetroffen zu haben, indem ich das sichtbare Relief der Zeichnung, das vor der Färbung erscheint, für den Ausdruck von Wachstumsspannungen, Faltenbildung usw. hielt. Später stellte sich aber heraus, daß dies nicht richtig ist, daß es sich vielmehr um verschiedene Entwicklungsgeschwindigkeit der Schuppenbezirke handelte, wie oben ausgeführt wurde. Zu der gleichen Zeit hatte auch Haecker, von derselben Fragestellung ausgehend, sich mit der Entwicklung des Musters befaßt als Teil der Untersuchungen, die er als phänogenetisch bezeichnete. In diesen Untersuchungen wurden tatsächlich Beziehungen zwischen der Bildung von Zeichnungsmustern und cellulären Wachstumsverhältnissen, also dem, was wir als die cellulären Spannungen des Systems bezeichneten, gefunden. Haecker (siehe 1925) drückt dies so aus, daß das allgemeine Erklärungsprinzip für die Pigmentanordnung in der Haut durch den spezifischen Wachstums- und Teilungsrhythmus der Haut gegeben ist. „Alles in allem würden also speziell die primären Zeichnungsformen (Fleckung, Längsstreifung, Querstreifung) als Begleiterscheinungen der in einem bestimmten Rhythmus sich abspielenden Teilungs- und Wachstumsvorgänge der Haut aufzufassen sein, insofern Pigmentbildungen und Anhäufungen von Pigmentzellen in erster Linie und in besonders starkem Maße an den Punkten und Linien intensivster Teilungs- und Wachstumstätigkeit stattfinden." Im einzelnen vermag Haecker dies an Wachstumsverhältnissen der Amphibienhaut und des Vogelfederkeims zu demonstrieren. Zu prinzipiell ähnlichen Ergebnissen kommt auch Krieg für die Säugetierzeichnung, nur daß er weniger die Vermehrungszonen der Zellen als die allgemeinen Druck- und Spannungsverhältnisse in der Haut heranzieht. (Im einzelnen zieht er übrigens auch schon unsere Theorie der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten heran.)

Wollen wir nun diese Befunde dem bisher entwickelten Vorstellungskreis einordnen (das gesamte Material findet sich bei Haecker 1925, S. 90ff), so muß dies etwa folgendermaßen geschehen: Den jetzt be-

sprochenen Tatsachen ist mit denen, die sich auf das Flügelmuster der Schmetterlinge beziehen, gemeinsam, daß das Endresultat, das Pigmentierungsmuster bedingt wird durch das zeitlich genau abgestimmte Zusammenarbeiten zweier Reaktionsketten: einmal der primären Bildung eines Musters durch flächenhafte Verschiedenheit von Differenzierungsvorgängen, sodann der Pigmentbildungsreaktion, die zu dem Zeitpunkt ihres Eintretens an verschiedenen Orten verschiedene Vorbedingungen vorfindet, von denen nur bestimmte die Ablagerung von Pigment erlauben, indem sie gerade in dem richtigen physikalisch-chemischen Zustand zur Aufnahme des Farbstoffs sich befinden. Sodann sind beide Fälle darin identisch, daß die primäre Bildung des Musters darin besteht, daß an verschiedenen Stellen der betreffenden Zellfläche verschiedene Differenzierungsgeschwindigkeiten entstehen. Im Schmetterlingsflügel sind das Geschwindigkeiten in der weiteren Differenzierung der einzelnen Epithelzelle zur Schuppe. In der Amphibienhaut und dem Vogelfederkeim sind es flächenhaft verschiedene Zellteilungs- und Wachstumsgeschwindigkeiten, in der Säugerhaut Verschiedenheiten in der Geschwindigkeit der Haarentwicklung (Leithaare und andere Haare). Dem muß primär aber ein Vorgang der Schichtung chemisch differenten Materials zugrunde liegen, den wir uns im Epithel der Schmetterlingsflügelanlage vielfach unter dem Bild des Liesegang-Phänomens vorstellen können. Falls in der Amphibien- und Vogelfederkeimepidermis tatsächlich differentielle Zellteilungsgeschwindigkeiten entscheidend sind, so muß die Schichtung somit Stoffe betreffen, die die Teilungsgeschwindigkeit regulieren. Durch Haberlandt wissen wir ja, daß es solche Stoffe, die Zellteilungshormone, gibt. Für die Säugerhaut aber müssen die zu schichtenden Stoffe mit der Haarbildung zu tun haben. Der Typus der Schichtung muß in beiden Fällen aber von den Systembedingungen abhängen. Diese mögen auch den Typus haben, der das Liesegang-Phänomen bedingt, was für die Vogelfedern wahrscheinlich klingt; sie mögen aber auch vorwiegend durch die cellulären Spannungen des Systems resp. des Gesamtorganismus gegeben sein, was der Fall wäre, wenn die Spannungsverhältnisse der gefalteten Haut (nach Goldschmidt und Krieg) den entscheidenden Faktor darstellten. In diesen und allen etwaigen ähnlichen Fällen gingen dann die cellulären

Differenzierungen als solche mit in die Systembedingungen des Schichtungsphänomens ein.

Bei diesen Erörterungen sind wir nun auch der so wichtigen Tatsache der differentiellen Zellteilungsgeschwindigkeiten begegnet. Bisher waren ja unsere Erörterungen völlig von den Zellen losgelöst, die als Einheiten des Entwicklungsgeschehens eine außerordentlich geringe Rolle spielten gegenüber den chemischen Systemen und Untersystemen, deren cellulärer Aufbau höchstens als eine der Systembedingungen beachtenswert war. Tatsächlich spielen aber in der Mechanik der Entwicklung auch die Zellen sowohl durch ihre differenten Teilungsgeschwindigkeiten mit den daraus folgenden Faltungs- usw. Vorgängen wie durch ihre spezifische histologische Differenzierung eine wichtige Rolle. Bereits die Erwähnung der Zellteilungshormone zeigt, daß hier nichts Neues vorliegt, daß auch differentielle Teilungsgeschwindigkeiten eine differente chemische Grundlage zur Voraussetzung haben, somit es sich immer um das gleiche Phänomen handelt, die Musterbildung durch Schichtung. Nach den neuesten Ergebnissen der Entwicklungsmechanik (siehe besonders die Arbeiten von MANGOLD) bedarf dies keiner weiteren Erörterung, da wir jetzt wissen, daß ein Organisator, also ein Ausgangspunkt der Chemodifferenzierung, Zellen irgendwelcher Herkunft zu bestimmtem Teilungsrhythmus, wie histologischer Differenzierung, veranlassen kann.

E. Weiteres Material für die abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten.

Wir haben im Verlauf unserer Erörterungen an den verschiedensten Stellen Gelegenheit gehabt, das Zusammenspiel der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten in seiner entscheidenden Bedeutung für den normalen Ablauf der Entwicklung, somit für das Verstehen der Vererbung zu illustrieren. Zur Vervollständigung des Bildes sei nunmehr einiges Material angeführt, das als Beleg für diesen Teil der Theorie verwandt werden kann.

a) Störung des Zusammenspiels der Reaktionsabläufe.

Es ist ohne weiteres klar, daß die genaue Abstimmung der Reaktionsketten zur Folge hat, daß für den Eintritt entscheidender Determinations-

punkte ein ganzes System von Reaktionsabläufen in richtiger Ordnung die Voraussetzung ist. Dies wieder besagt, daß ein jeder grobe Eingriff in das so kompliziert verzahnte Getriebe sein geordnetes Arbeiten unmöglich machen muß. Auf das aktuelle Entwicklungsgeschehen übertragen, bedeutet das, daß nach einem solchen Eingriff im extremsten Fall jede geordnete Entwicklung unmöglich wird, im weniger extremen Fall die geordnete Entwicklung gestört wird und Mißbildungen entstehen und bei noch schwächerem Eingreifen die kleinen Variationen erscheinen, die mehr oder weniger an der Grenze zwischen Pathologischem und Normalem stehen. Es ist ferner ohne weiteres klar, daß die stärksten zu Entwicklungsunmöglichkeit führenden Schädigungen des Systems von Reaktionen die sind, die die allgemeine Chemodifferenzierung betreffen und alle jene Vorgänge, die zu den primären Organbildungen führen. Und es ist weiterhin klar, daß für alle weiteren Untersysteme eine starke gegenseitige Verschiebbarkeit der einzelnen Reaktionsketten mehr und mehr ohne Schaden für den Gesamtorganismus möglich wird, je später sich das System als selbständige Einheit absondert und je weniger lebenswichtig es im Ganzen ist. Eine Verschiebung etwa in den Reaktionen, die die Anordnung der primären Chemodifferenzierung eines Amphibienembryos zur Folge haben kann, mag jede Entwicklung unmöglich machen. Eine quantitativ ebenso starke Verschiebung aber, die die „Schichtung" der Stoffe für die Differenzierung der Handknochen im Endeffekt trifft, wird nur zu einer pathologischen Variation der Hand führen. Daraus ergibt sich, daß Material zur Illustration der allgemeinen Bedeutung der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten sich vor allem beim Studium der Pathogenese finden lassen wird, und es wird ferner nicht erstaunlich sein, wenn wir dort Gedankengänge finden, die mit diesem Teil unserer Theorie eine gewisse Verwandtschaft aufweisen, ja bei neuen Arbeiten sie bereits bewußt anwenden.

Schon in meinen ersten Veröffentlichungen zu unserem Gegenstand hatte ich da vor allem auf die Arbeiten Stockards hingewiesen. Dieser Autor — ebenso wie Loeb, Kellicott, Newman usw.[1]) — hatte gezeigt, daß bei Wirbeltieren alle möglichen Arten von Abnormitäten

[1]) Literatur bei Goldschmidt (1920).

und Monstrositäten erzeugt werden können, wenn frühe Entwicklungsstadien mit abnormen Temperaturen oder schädlichen Chemikalien behandelt werden. Die Einzelanalyse der Tatsachen führte nun STOCKARD zu der Annahme, daß es sich dabei um eine Verschiebung von Entwicklungsgeschwindigkeiten handele. Er argumentiert im einzelnen folgendermaßen. Alle benutzten Methoden haben im wesentlichen die gleiche Wirkung, und es gibt keine spezifische Reaktion. Dies kommt daher, daß eine jede physikalische oder chemische Behandlung des Keims in erster Linie die Entwicklungsgeschwindigkeit des Keims verlangsamt. Das Entwicklungsstadium, in dem das passiert, entscheidet über den entstehenden Mißbildungstyp. Nun reagieren aber nicht alle Entwicklungsstadien gleich. So führt etwa die Behandlung von Fischeiern vor der Gastrulation zu Doppelmißbildungen, nach der Gastrulation aber hauptsächlich zu Augenmißbildungen. In anderen Perioden aber ist wieder die Behandlung wirkungslos. Daraus folgt, daß es in der Entwicklung der Organe bestimmte Perioden gibt, in denen sie gegen schädliche Einflüsse besonders empfindlich sind. Diese sensible Periode liegt nicht weit von der Entstehungszeit des betreffenden Organs entfernt. Einige Zeit später wird es weniger empfindlich und schließlich ganz unempfindlich. Die Ursache dafür muß sein, daß das Organ im Augenblick seiner Entstehung sich am schnellsten entwickelt und gleichzeitig proportional schneller als andere Organe zur gleichen Zeit. Wird diese Entwicklung aber experimentell gehemmt, so wird eben das Resultat subnormal. Um ein Beispiel zu nehmen: Zu einem bestimmten Zeitpunkt sollen sich verschiedene Organe mit den Geschwindigkeiten 20, 30, 45 und 80 entwickeln. Wenn dann die Entwicklungsgeschwindigkeit herabgesetzt wird, so daß kein Organ mit einer größeren Geschwindigkeit als 30 fortschreiten kann, dann wird das Organ, das sich mit 80 entwickeln sollte, auf 30 herabgesetzt und wird wahrscheinlich durch diese Hemmung beträchtlich modifiziert. Das Organ mit 45 wird auch auf 30 oder weniger herabgesetzt, auch zu seinem Schaden, während die Organe mit 30 und 20 wahrscheinlich ihre Entwicklungsgeschwindigkeit beibehalten können. Es mag dem zugefügt werden, daß auch andere Autoren veranlaßt waren, aus ihren Versuchen einen ähnlichen Standpunkt abzuleiten. So hat etwa neuer-

dings M. Hinrichs gezeigt, daß durch ultraviolette Strahlen wie auch durch andere Schädigungen schon kurz nach der Befruchtung Fischeier zu nicht spezifischer abnormer Entwicklung angeregt werden können. Als Schülerin Childs schreibt sie dies einer Beeinflussung der Stoffwechselgeschwindigkeit zu, die aber nicht spezifisch, sondern quantitativ ist, was ja schließlich im Prinzip Stockards Erklärung gleichkommt. Das gleiche trifft für die von Little und Bagg erzeugten Mißbildungen von Mäusen nach Röntgenbehandlung zu. Sie finden, daß alle diese Defekte in letzter Linie durch Blutextravasate hervorgerufen werden, die die normale Entwicklungsgeschwindigkeit bestimmter Embryonalteile beeinträchtigen. Die verschiedenen Zeitpunkte, zu denen dies eintritt, entscheiden über den Typus des Resultats.

Es ist ohne weiteres klar, daß solche Tatsachen sich auf das beste unseren früheren Gedankengängen einordnen. Die Stockardschen Versuche zeigen auf das deutlichste eine Parallele zu den Temperaturexperimenten an Schmetterlingen. In beiden Fällen haben wir für das betreffende Organ eine kritische Periode, in der durch äußere Einflüsse das Muster verschoben werden kann. (Der Bauplan eines Organs resp. seine Beziehungen zum Ganzen sind ja auch ein Muster, wie früher erörtert wurde.) Beim Flügel sahen wir, daß eine Beeinflussung des Musters einmal möglich ist, wenn in dem genau abgestimmten System von Reaktionsabläufen verschiedener Geschwindigkeiten einzelne Abläufe beschleunigt oder verlangsamt werden. Das konnte geschehen durch Temperatureinwirkungen, wenn die Einzelreaktionen wenigstens in der kritischen Periode verschiedene Temperaturkoeffizienten haben. Es konnte ebensogut durch die Wirkung von Narkotica hervorgerufen werden und endlich durch Veränderung der Genquantität. In den Stockardschen Versuchen finden wir die gleiche Situation: einmal die Temperaturwirkung, die wohl auch besser durch differentielle Temperaturkoeffizienten der Einzelreaktionen erklärt wird, als durch Stockards mehr allgemein gehaltene Annahme. Sodann die identische Wirkung von Chemikalien, die also eine differentielle Vergiftungsfähigkeit der einzelnen Reaktionen darstellt, was im einzelnen vielleicht durch Childs Gedankengänge erklärt wird und endlich die bisher noch nicht erwähnte Beziehung zu Genen, auf die wir alsbald zurückkommen werden. Bei

dem Flügelmuster war uns aber noch ein zweiter entscheidender Punkt begegnet. In der sensibeln Periode mußte die „Schichtung" der verschiedenen organbildenden Stoffe stattfinden, deren Anordnung eine Folge der physikalisch-chemischen Systembedingungen war (Modell: LIESEGANG-Phänomen). Nun haben wir ja im einzelnen analysiert, wie das Muster einer jeden Organbildung auf einer solchen Schichtung beruht. Im Moment der Schichtung müssen die betreffenden Stoffe zur Verfügung stehen und die bestimmten typischen Systembedingungen erreicht sein. Ein experimenteller Eingriff in eines von beiden wird natürlich das Resultat ändern, wobei, wie wir am Flügelmuster sehen, der Weg wieder über Reaktionsgeschwindigkeiten führen mag.

Bei der Diskussion des Flügelmusters war es ein wichtiger Punkt, daß genau die gleichen Verschiebungen durch äußere Bedingungen und durch bestimmte Genkonstitution hervorgerufen werden können, und es wurde ausgeführt, daß die Begründung darin liegt, daß beide die gleichen Verschiebungen im System der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten hervorrufen. Die gleiche Situation treffen wir — zur Vervollständigung der Parallele — wieder an. Denn die gleichen Abnormitäten wie in den Versuchen von STOCKARD usw. wurden auch erhalten nach Kreuzung weit auseinanderstehender Fischformen (Arbeiten hauptsächlich von NEWMAN), und die naheliegende Erklärung, die auch in so allgemeiner Form von NEWMAN gegeben wurde, ist, daß die nicht aufeinander abgestimmten Reaktionssysteme der Gene der beiden Arten Verschiebungen im zeitlichen Ablauf der Differenzierungsvorgänge bedingen, die, wenn zu stark, eine Entwicklung unmöglich machen, wenn weniger stark, die Abnormitäten hervorrufen, die im Rahmen einer erfolgreichen Entwicklung denkbar sind[1]).

---

[1]) Bei Beschreibung von Entwicklungsstörungen nach Kreuzungen zweier Drosophilaspezies bemerkt G. BONNIER (1924): „Es ist natürlich immer möglich, zu erklären, daß das Etwas, das den normalen Synchronismus der Entwicklung reguliert, in solchen Bastardlarven verschwunden ist. Es ist augenblicklich unmöglich zu sagen, worauf dies Verschwinden beruht. Für die pathologischen Erscheinungen bei Bastarden wird oft ein innerer Mangel an Harmonie verantwortlich gemacht, und für den Augenblick müssen wir uns mit dieser Annahme zufrieden geben, obwohl ich gestehen muß, daß der Mangel an Harmonie nur eine Hülle ist, unter der wir unsere Unwissenheit

Dieser letzte Ausdruck „im Rahmen einer erfolgreichen Entwicklung denkbar" führt uns nun zu einer weiteren wichtigen Gruppe von Phänomenen. Verschiebungen in den großen und elementaren Abläufen der Chemodifferenzierung, auf denen die Bildung der großen Organsysteme beruht, sind nur in bescheidenem Maß denkbar, ohne daß eine geordnete (wenn auch pathologische) Entwicklung unmöglich wird. Je weiter wir aber in der Spezialdifferenzierung der Organe fortschreiten (Beispiel Extremitätenknospe), um so mehr werden Verschiebungen innerhalb eines Teils möglich, ohne die geordnete Entwicklung des Ganzen zu hemmen. Solche Verschiebungen mögen dann wieder durch äußere Einwirkungen oder durch genetische Verhältnisse erzeugt werden, und so ist zu erwarten, daß das gesamte Gebiet der exogenen wie der konstitutionellen Pathologie reiches Illustrationsmaterial für unsere Gedankengänge liefern wird. Wir gehen dabei von einer Erscheinung aus, die wir schon in einer früheren Arbeit in diesem Sinne besprochen hatten (Goldschmidt, 1923), der vorauseilenden und nachhinkenden Differenzierung, für die die in der entomologischen Literatur üblichen Bezeichnungen Prothetelie und Hysterotelie benutzt seien. Wenn man diese Begriffe in dem denkbar weitesten Sinne faßt, so umfassen sie ein Gebiet sehr beträchtlicher pathologischer Erscheinungen prinzipiell identischer Verursachung. Der Ausdruck Prothetelie ist ursprünglich angewandt zur Beschreibung der Erscheinung, daß gelegentlich bei holometabolen Insekten einzelne oder mehrere Organe schon im Larvenleben metamorphosieren, also etwa Raupen mit Flügeln, Falterbeinen usw. entstehen. Im weiteren Sinn ist aber jede Entwicklung eine Metamorphose, und so mögen wir diese Bezeichnung auf alle anderen Verschiebungen einzelner Differenzierungsprozesse anwenden, z. B. sexuelle Frühreife im kindlichen Körper. Hysterotelie wäre die ausnahmsweise zu langsame Entwicklungsgeschwindigkeit, so daß also im Endresultat im fertigen Organismus ein

---

verbergen, wie so oft das in schönen Redensarten in der Biologie der Fall ist. Dieser Mangel an Harmonie ist vielleicht verursacht durch einen Mangel an Affinität zwischen väterlichem und mütterlichem Material. Die Bedeutung eines solchen Affinitätsmangels sollte mit physiologischen Arbeitsmethoden untersucht werden, und das halte ich für ein sehr wichtiges Problem der synthetischen physiologisch-genetischen Forschung." Ich glaube, daß unsere Analyse dieser sonst berechtigten Kritik den Boden entzogen hat.

Organ früherer Entwicklungsstufe vorhanden ist. Im weiteren Sinn gehörten also hierher etwa viele sogenannte Entwicklungshemmungen.

Es ist wohl nicht nötig, all das viele Material, das sich hier als Beleg anführen läßt, heranzuziehen. Es genügt wohl, auf einige hauptsächliche Typen hinzuweisen. Als Grundtypus der Prothetelie möchten wir die Erscheinung anführen, für die dieser Ausdruck ursprünglich geprägt wurde, nämlich das Auftreten von imaginalen Organen bei Insektenlarven, weil ja hier durch die genaue zeitliche Festlegung der Metamorphose die Beziehungen besonders klar sind. Es gibt eine große Zahl von Fällen, in denen Raupen vor der Verpuppung die Puppenflügel (die sonst als Imaginalscheiben unter der Haut liegen) zur Ausbildung brachten, ebenso die Antennen und Beine, und zwar sind es gewöhnlich nicht alle zur Metamorphose bestimmten Einzelorgane, sondern nur eines oder zwei. In einem von mir näher untersuchten Fall trat diese Prothetelie in Individuen ein, die aus einem unbekannten Grunde nicht imstande waren, sich zu verpuppen. Nach Erreichung des normalen Zeitpunktes für die Verpuppung lebten diese Tiere also als Raupen sozusagen über das Raupenleben hinaus. Nun ist die zu bestimmter Zeit einsetzende Metamorphose zweifellos ein Vorgang, der als Ganzes determiniert ist. Nach Weinlands Untersuchungen an Fliegen handelt es sich wohl um eine zu diesem Zeitpunkt eintretende Umstellung des Stickstoffwechsels. Wir erwähnten aber schon früher, daß außerdem die Einzelvorgänge der Metamorphose unabhängig determiniert sind (die flügellose Mutation); die Gesamterscheinung der Metamorphose setzt sich also aus einer Reihe von Einzelabläufen zusammen, von denen mindestens einige unabhängig determiniert sind. Wenn nun aus irgendeiner Ursache die Metamorphose unmöglich wird, so mag die gleiche Ursache sämtliche Teilabläufe gleichmäßig betreffen. Es mag aber auch so sein, daß der Fall ähnlich liegt wie bei Temperatureinflüssen, die auf verschiedene Einzelreaktionen verschieden wirken, weil diese einen verschiedenen Temperaturkoeffizienten haben. Das bedeutete dann, daß die betreffende Ursache, was sie auch sei, die Einzelabläufe in verschiedenem Maße hemmt, so daß der eine oder andere, z. B. das Freiwerden der Flügel, doch zum Ziele führen kann.

In diesem Fall ist die Ursache der Prothetelie eine ungleichwertige Hemmung gleichzeitiger Abläufe. Genau so gut mag es aber in einem anderen Fall eine ungleichartige Beschleunigung sein. Wenn aus irgendeiner der möglichen Ursachen etwa ein Reaktionsablauf der Organdifferenzierung beschleunigt wird (differentiell gegen die übrigen), so ist der Endeffekt der gleiche. Der Unterschied ist nur, daß im ersteren Fall die Prothetelie mit der Hemmung alles weiteren Entwicklungsgeschehens verbunden ist, im letzteren Fall aber die weitere Entwicklung ablaufen mag und dann das zu früh erreichte Geschehen als pathologischer Einschlag erscheint. Dieser Typus dürfte sich besonders häufig etwa in der menschlichen Pathologie vorfinden. Tatsächlich hat Hofmann und seitdem auch andere Mediziner bereits von unserem Gedankengang Gebrauch gemacht zur Interpretation von Erscheinungen der menschlichen Pathologie. Hofmann nennt die differentiell beschleunigten Reaktionsabläufe die individuelle Entwicklungskurve und führt das Prinzip an einer Reihe von pathologischen Erscheinungen durch. Wieweit die Erklärung im Einzelfall zutrifft, untersteht nicht der Beurteilung des Nichtmediziners; an ihrer prinzipiellen Berechtigung kann kein Zweifel herrschen.

Nicht viel anders steht es mit der Hysterotelie, also der nachhinkenden Entwicklung. Als Beispiel sei aus meiner genannten Arbeit das Erhaltenbleiben des embryonalen segmentierten Zustands der Gonaden von Schmetterlingen genannt. Auch hier dürfte es nicht an zahlreichen Beispielen, besonders aus der menschlichen Pathologie, fehlen, etwa Erhaltung der gelappten Nierenoberfläche und ähnliche Entwicklungshemmungen. Auch hier kann es sich nur um zeitliche Verschiebungen im System der Abläufe handeln, die allerdings im einzelnen sehr verschiedenartig sein mögen. Ein Einzelablauf mag so verlangsamt sein, daß er am Ende der Entwicklung erst zu einem embryonalen Stadium geführt hat; oder der betreffende Ablauf mag in seinen späteren Phasen von der Mitwirkung eines anderen unabhängigen Ablaufs abhängig sein, z. B. einer Hormonwirkung (s. u.), und diese Mitwirkung durch eine zeitliche Verschiebung in einem der beiden Abläufe unmöglich geworden sein. Solche Systeme haben wir ja früher im Zusammenhang mit der geschlechtskontrollierten Flügelfärbung schon analysiert, und

so dürfte es dem aufmerksamen Leser leicht sein, die dort gegebenen Kurven hier sinngemäß anzuwenden. Im einzelnen sind ja im Rahmen eines Systems der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten vielerlei Verschiebungsmöglichkeiten gegeben. Nur eine sei noch erwähnt, weil sie vielleicht zur Einzelanalyse sehr geeignet ist, nämlich Verschiebungen, die nicht ein ganzes Organ, sondern Teile eines Organs betreffen. Als ihr Typus lassen sich die pathologischen Veränderungen des Hand- und Fußskeletts betrachten, die zu den bekannten Mißbildungen führen (Brachyphalangie), die neuerdings von Pol genauer untersucht wurden. Um nur ein Beispiel zu nennen: In der Entwicklung der menschlichen Hand wird die zweite Phalangenreihe normalerweise zuletzt fertig. Sie wird aber schon im 3. Embryonalmonat angelegt und ist zur Zeit der Geburt deutlich vorhanden. Bei der als Brachydactylie bezeichneten Abnormität aber fehlen diese Anlagen noch zur Zeit der Geburt und entwickeln sich erst während der Kindheit, bleiben somit (wenn überhaupt vorhanden) zu klein (s. Mohr). Hier haben wir also eine differentielle Entwicklungsgeschwindigkeit eines Organteils vom Typus der Hysterotelie, der uns auch innerhalb eines Organs das Zusammenspiel der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten vorführt.

Das letztere Beispiel führt uns nun zu der Frage der Verursachung; denn es ist ja allgemein bekannt, daß die Brachyphalangie auf einem mendelnden Erbfaktor beruht, und das gilt in gleicher Weise für zahlreiche in dieses Kapitel gehörende Fälle, während in anderen Fällen von erblicher Verursachung nicht die Rede sein kann. Es ist wohl nicht nötig, hier nochmals auszuführen, daß verschiedene Quantitäten eines Erbfaktors, denen ja die von ihm katalysierten Reaktionsgeschwindigkeiten proportional sind, genau die gleiche Wirkung haben wie eine Verschiebung im Reaktionssystem durch äußere Agenzien, etwa Temperaturen, in Konsequenz eines differentiellen Temperaturkoeffizienten. Dies ist ja bereits bei dem Flügelmuster der Schmetterlinge ausführlich diskutiert. So können wir uns eine Wiederholung der Argumentation ersparen und wollen uns den ganzen Inhalt dieses Abschnitts nur noch in einem Kurvenschema vorführen, an dem alle Einzelpunkte abzulesen sind (Abb. 57). Wir repräsentieren die abgestimmten Reaktionsketten, von denen eine durch Beschleunigung oder Verlangsamung den

pathologischen Erfolg bedingt, durch nur zwei Reaktionen von bestimmter Geschwindigkeit, die auf einem gewissen Niveau M und M_1 ihr Wirkungsquantum haben, also einen bestimmten Entwicklungsvorgang determinieren. Die Reaktionen sind durch die Kurven A und B wiedergegeben. Nehmen wir an, wir hätten den Fall der Flügelmetamorphose vor uns, dann wäre A die Reaktionskette, die die Vorstülpung des Puppenflügels bedingt, und B die sämtlichen anderen Metamorphosereaktionen, z. B. die für die Vorstülpung der anderen Imaginalscheiben

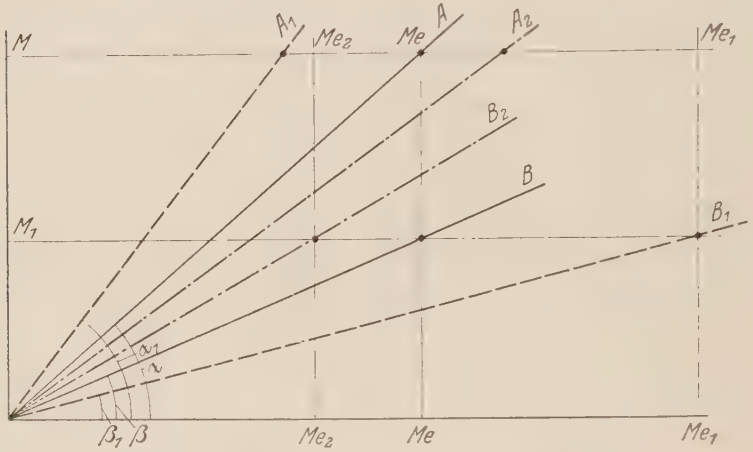


Abb. 57. Schema zur Illustration der Prothetelie und ähnlicher Phänomene.

oder die für den Wechsel des Chemismus. Normalerweise sind A und B so abgestimmt (oder durch ein drittes koordiniert; s. u. Hormone), daß sie gleichzeitig zum Schnittpunkt mit M und M_1 führen. Das ist die Metamorphose (die Linie $MeMe$). Prothetelie des Flügels wird nun entweder erzielt, wenn die Reaktion A zu A_1 beschleunigt wird, somit der Schnittpunkt A_1 mit M vor den Zeitpunkt $MeMe$ fällt, sie wird aber auch erzielt, wenn A konstant bleibt und B zu B_1 verschoben wird, so daß die Metamorphose bis auf den Flügel erst zur Zeit Me_1 geschieht resp. gar nicht, wenn dieser Zeitpunkt jenseits des Möglichen liegt. Ist die Ursache der Verschiebung eine genetische, dann ist es die Mutation der Genquantität α (gemessen am Erhöhungswinkel der Kurve, s. o.) zu α_1, resp. β zu β_1, die der Verschiebung zugrunde liegt. Das gleiche

Schema illustriert auch die Hysterotelie. Lassen wir beim konstanten B die Kurve A zu A_2 werden, dann ist zu dem Zeitpunkt Me das Organ A noch nicht fertig. Das gleiche wird erreicht, wenn A konstant bleibt, aber B zu B_2 verschoben wird. Je nachdem, was wir unter A verstehen (Flügelentwicklung, Gonadenentwicklung, Differenzierung der 2. Phalange usw.) oder unter B (Metamorphosereaktion, Geschwindigkeit der Gesamtentwicklung, Entwicklung der anderen Phalangen) oder unter Me (Eintritt der Metamorphose, Abschluß der individuellen Entwicklung) sind alle denkbaren Fälle in diesem Schema einbegriffen.

b) Beziehung zur Phylogenie.

Ich habe schon in früheren Veröffentlichungen auf die Bedeutung dieser Gedankengänge für phylogenetische Fragen hingewiesen (1917, 1920). Da die Absicht besteht, den mehr phylogenetisch-evolutionistischen Teil der Theorie, dessen Grundzüge in früheren Arbeiten niedergelegt sind, einmal zu einem besonderen Werk auszuarbeiten, so soll in dieser Schrift auf solche Fragen nicht weiter eingegangen werden und nur mit ein paar Worten an diesem Punkt auf sie hingewiesen werden. In dem Fall der Hysterotelie der Gonaden der Schmetterlinge, also dem Erhaltenbleiben des metameren Zustands bis ins späte Larvenleben hinein, schrieb ich (1923): „Ebenso würde jeder Phylogenetiker die beschriebenen Fälle von Metamerie der Gonaden als Rückschlag auf den Zustand der primitiven Insekten deuten. Nach unserer Auffassung unterscheidet sich nun der genetische Zustand etwa der Ahnen mit den metameren Gonaden von den daraus entstandenen Formen mit einheitlichen Gonaden nur dadurch, das die gleiche entwicklungsgeschichtliche Reaktion in beiden Fällen verschieden rasch abläuft im Verhältnis zu den übrigen determinierenden Reaktionen. So kommt etwa die Serie Japyx — Lepisma — höhere Insekten zustande. Wenn nun bei letzteren aus irgendeinem äußeren oder inneren Grund die Reaktionsgeschwindigkeiten sich verschieben, so kann eine Erinnerung an den Ahnenzustand hervorgebracht werden, nicht aber, weil nun ein Rückschlag oder dergleichen stattgefunden hat, sondern weil der Ahnenzustand zu dem Aktionsradius der im System vorhandenen Reaktionsbedingungen gehört. Ebensogut mag bei der primitiven Form auf dem

gleichen Weg (mit umgekehrten Vorzeichen) der Zustand der höheren Form erscheinen, also sozusagen ein in sein Gegenteil verkehrter Atavismus. Die phylogenetische Betrachtungsweise, wie sie sich im biogenetischen Grundgesetz ausdrückt, löst sich damit in eine genetisch-entwicklungsphysiologische auf." Wenn wir diesen Ausführungen noch die Beziehung zwischen Genquantität und Reaktionsgeschwindigkeit zufügen, sowie die Wahrscheinlichkeit, daß die große Mehrzahl der Mutationen Quantitätsmutationen sind, so ergeben sich sehr einfache Erklärungen vieler phylogenetischer Prozesse. Wir wiesen bei anderer Gelegenheit schon einmal auf die Phylogenie des Hyomandibularapparates hin, und daß kleine zeitliche Verschiebungen in der Anlage der einzelnen Teile (Analogie Brachyphalangie) genügen mögen, die kompliziertesten Umwandlungen zu erklären. Entsprechendes Material ließe sich aus verschiedenen Gebieten anführen, z. B. aus dem Gebiet der rudimentären Organe, etwa der Extremitätenrudimente verschiedener Wirbeltiergruppen. Als auf Grund unserer früheren Erörterungen leicht verständliche Andeutung sei etwa erwähnt, daß bei Riesenschlangen die Extremitätenrudimente in den beiden Geschlechtern verschieden weit rückgebildet sind. Oder daß die rudimentären Flügel der Carabiden auf dem Puppenstadium stehengeblieben sind (Oertel); oder daß Thompson zeigte, daß die Schädelformen verwandter Säugetiere einfach aufeinander zurückgeführt werden können durch Verschiebung eines Koordinatensystems, was ja, raumzeitlich betrachtet, auf das gleiche herauskommt wie eine Verschiebung im System unserer Geschwindigkeitskurven. Wie gesagt, soll dies alles hier nur angedeutet werden und einer späteren genauen Analyse vorbehalten sein, für die die Zeit jetzt wohl reif ist, da auch andere Autoren, teils mit, teils ohne Kenntnis meiner Gedankengänge, in ähnlicher Richtung Vorstellungen zu entwickeln begonnen haben (Naef, Runnström, Broman).

c) Hormonale Koordination.

In den bisherigen Erörterungen war von abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten die Rede, die zu einem bestimmten Zeitpunkt, zu einer bestimmten physiko-chemischen Situation führten, die dann der Determinationspunkt für einen bestimmten morphogenetischen Prozeß

war. Eine genaue Definition des betreffenden Chemismus läßt sich meist noch nicht geben, wenn er auch in einzelnen Fällen ein wenig erraten werden kann, etwa die Änderung des Stickstoffwechsels bei der Insektenmetamorphose oder der Beginn der Oxydation von Chromogenen bei Pigmentierungsprozessen. Es gibt aber eine Gruppe von für morphogenetische Prozesse entscheidenden Chemismen, die sich genauer bezeichnen läßt. Und das ist die Produktion der Hormone der innersekretorischen Drüsen der Wirbeltiere. Wir sprechen hier also nicht von den Hormonen der Differenzierung im weiteren Sinne, in dem wir diesen Begriff in der obigen Entwicklung unserer Theorie verwandten und den wir im nächsten Kapitel nochmals analysieren werden, sondern in dem üblichen engeren Sinn der Hormone der Schilddrüse, Gonade usw. Die Bedeutung dieser Hormone für morphogenetische Prozesse ist allgemein bekannt, ebenso die chemisch verschiedenartige Natur dieser Hormone. Auf welchem Wege sie ihre Wirkung entfalten, ist so gut wie unbekannt, und wir müssen uns zunächst mit der Tatsache begnügen, daß es bestimmte, z. T. bekannte (Thyroxin, Adrenalin) chemische Stoffe gibt, die in bestimmten Organen erzeugt werden und deren Anwesenheit bestimmte physiologische und morphogenetische (was wohl letzten Endes das gleiche ist) Prozesse in Gang setzt oder ermöglicht oder in bestimmte Bahnen lenkt oder hemmt oder koordiniert. Dies ist aber von einem weiteren Gesichtspunkt aus betrachtet nichts anderes, als was jede der chemischen Situationen, in die wir die Entwicklung auflösten, tut. Somit ist es von großem Interesse, zu sehen, wie weit das Prinzip der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Produktion dieser Hormone sichtbar wird.

Zwei Typen von Hormonen sind es, die uns in dieser Richtung Material liefern; einmal die Schilddrüsenhormone in ihrem Einfluß auf die Amphibienmetamorphose und sodann die Geschlechtsdrüsenhormone der höheren Wirbeltiere in ihrem Einfluß auf sekundäre Geschlechtscharaktere. Es ist seit GUDERNATSCHS Entdeckung bekannt, daß die Schilddrüsenhormone die Metamorphose der Amphibien auslösen. Da dies normalerweise zu einer bestimmten Zeit geschieht, so muß eine Reaktionskette bestimmter Geschwindigkeiten vorhanden sein, die die Entwicklung der Schilddrüse bedingt und die Erreichung

einer Funktionshöhe (Konzentration des gebildeten Sekrets), die morphogenetisch wirksam ist. Es läßt sich dann verfolgen, daß diese Reaktion in der nun hinreichend bekannten Weise mit anderen unabhängig determinierten Abläufen zusammenarbeitet; denn die verschiedenen Organe, wie Extremitäten und Schwanzflosse, reagieren zu verschiedener Zeit, also wohl wenn sie selbst ein bestimmtes chemisches Niveau erreicht haben, mit diesen Hormonen.

Ich habe früher schon (1920) gelegentlich auf diesen Punkt hingewiesen und auch die wichtigen Befunde WEINLANDS herangezogen, der zeigte, daß die Insektenmetamorphose durch eine Änderung im Stickstoffwechsel eingeleitet wird; ferner auf die Parallele mit dem Drehpunkt hingewiesen, die sich vor allem daraus ergibt, daß in beiden Fällen eine mächtige Phagocytose einsetzt. J. HUXLEY (1923) hat dann diese Gedankengänge speziell für die Beziehung zwischen Schilddrüse und Amphibienmetamorphose ausgearbeitet. Er vergleicht ebenfalls Geschlechtsmetamorphose (Drehpunkt) und Amphibienmetamorphose und schließt, daß sie entwicklungsphysiologisch identisch verursacht sein müssen, also durch das, was ich ein System abgestimmter Reaktionsgeschwindigkeiten nenne. Er verwendet diesen Gedankengang in einer Form, die im wesentlichen der hier soeben Gegebenen gleicht, auf die experimentellen Befunde von ALLEN, SWINGLE, HOGBEN usw. an und zeigt, daß sich das verschiedenartige Verhalten von Urodelen, Perennibranchiaten und verschiedener Anuren ohne besondere Hilfsannahmen verstehen läßt. Ich glaube in der Tat auch, daß hier ein schönes Beispiel des Zusammenspiels zeitlich abgestimmter Reaktionen und ihres Produkts, festgelegter chemischer Situationen, vorliegt, von denen hier ein Glied, die Produktion der Thyreoideahormone, bei der Insektenmetamorphose ein anderes Glied, die Änderung des Stickstoffwechsels, bekannt ist.

Was sodann die Geschlechtshormone der Säugetiere betrifft, so gibt es viele Tatsachen, die den Zeitpunkt ihrer Produktion und damit ihr Zusammenarbeiten mit gleichzeitigen unabhängigen Reaktionsabläufen zur Herbeiführung bestimmter morphogenetischer Prozesse am Werk zeigen. Es handelt sich da natürlich um solche pathologische Fälle, wo die Hormone des einen Geschlechts auf Individuen des anderen

Geschlechts einwirken und somit Differenzierungen der Charaktere des nicht-genetischen Geschlechts bedingen, deren Realisation von dem Zeitpunkt dieser Hormonproduktion abhängig ist. Solches Material kennen wir z. B. aus den Lillieschen Untersuchungen an der Zwicke. Hier handelt es sich bekanntlich darum, daß zwischen zwei Rinderfoeten verschiedenen Geschlechts eine Blutgefäßanastomose eintritt, so daß die zuerst gebildeten Hormone des Hodens auch in den Körper des weiblichen Zwillings gelangen und dessen geschlechtliche Differenzierungen beeinflussen, so daß ein intersexuelles Individuum entsteht. Diese Intersexe zeigen nun verschieden weitgehende Umwandlungen nach dem anderen Geschlecht hin; das Maß der Umdifferenzierung hängt aber von der früheren oder späteren Lage des Zeitpunktes ab, an dem die Blutgefäßanastomose eintritt. Hier sehen wir also, wie in einem sonst unveränderten Reaktionssystem die zeitliche Lage einer Hormonenproduktion entsprechend verschiedenartige morphogenetische Vorgänge bedingt, wobei, wie in den vielen früheren Beispielen, die unabhängig davon determinierten Determinationspunkte der verschiedenen betroffenen Entwicklungsvorgänge diejenigen Schnittpunkte des Reaktionskurvensystems darstellen, gegen die der Eintritt der Hormonenproduktion verschoben wird. Entwicklungsgeschichtlich bedeutet das dann, daß verschiedene Organsysteme zu verschiedenem Zeitpunkt auf die Hormonenproduktion reagieren. Das Prinzip wird aus diesem Fall ohne weiteres klar, und es ist wohl nicht nötig, weiteres Material dafür anzuführen[1]). Es sei nur noch an einem Kurvenschema erläutert, das in etwas modifizierter Form einer Analyse der Intersexualität bei Säugern entnommen ist, die Crew im Rahmen unserer Theorie durchführte (Abb. 58). Wir betrachten genetisch männliche Individuen von 3 verschiedenen Typen normaler resp. abnormer Sexualität, hervorgerufen dadurch, daß die Hodenhormone zu verschiedenen Zeitpunkten gebildet werden. Diese Zeitpunkte sind wieder dargestellt durch die Lage der Schnittpunkte der Produktionskurven für die Hormone (*A B C*) mit der Horizontalen *M M*. Es ist die Annahme gemacht, daß auf Grund der sonstigen Konstitution die Derivate des Müllerschen wie des Wolffschen Gangs sich entwickeln, daß aber die Anwesen-

[1]) Solches findet sich hauptsächlich in den Arbeiten von Crew.

heit der männlichen Hormone die Degeneration der MÜLLERschen Gänge hervorruft und die Weiterentwicklung der weiblichen Organteile verhindert. Diese sexuellen Organdifferenzierungen sind entsprechend den wirklichen Verhältnissen der Entwicklung in drei sich überschneidende Perioden zerlegt, nämlich die Periode, in der die MÜLLERschen Gänge atrophieren können (*Mu*), die Periode der sonstigen Differenzierung der inneren Organe (*IG*) und die Periode der Entwicklung der äußeren Genitalien (*AG*). Das Ende jeder Periode bedeutet die defini-

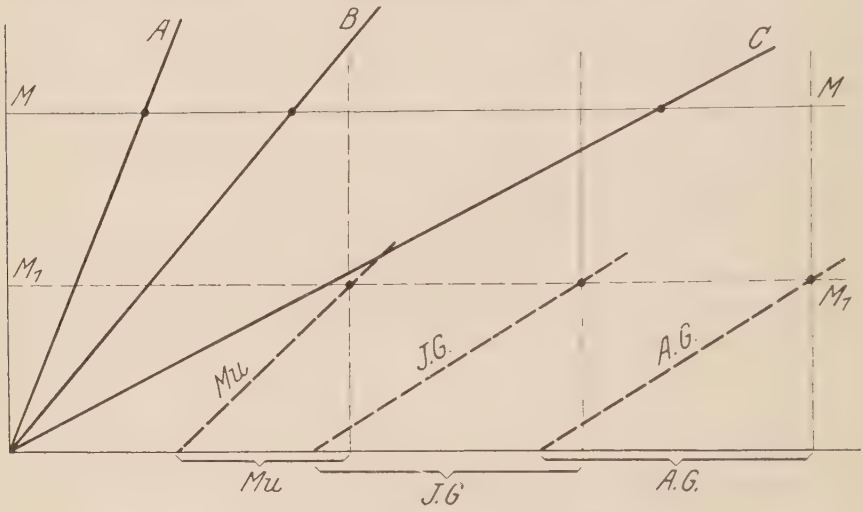


Abb. 58. Schema der hormonalen Koordination.

tive Determinierung der Teile; wir können somit diese Zeitpunkte in der bekannten Weise durch Schnittpunkte der Kurven für die drei Determinierungsvorgänge *Mu*, *IG*, *AG* mit M_1M_1 festlegen. So ergibt sich für die Hormonenkurve *A* der Eintritt des wirksamen Zeitpunkts vor der Differenzierung aller Organe, die somit rein männlich werden; für die Kurve *B* liegt der entsprechende Zeitpunkt so, daß der MÜLLERsche Gang nicht mehr ganz atrophieren kann, und es bleibt ein Uterus masculinus. Für die Kurve *C* liegt er so, daß zur Zeit des Schnittpunkts mit *MM* sowohl MÜLLERsche wie WOLFFsche Derivate schon fertig sind und nur noch die äußeren Genitalien ein wenig männliche Entwicklung zeigen können. Es handelt sich, wie hier zugefügt

sei, natürlich nicht um die Einzelerklärung des betreffenden Falls, die sich später einmal vielleicht etwas verschieben mag. Hier handelt es sich für uns ja nur um das Prinzip, das in dieser Interpretation illustriert ist und in jeder etwa nötigen Veränderung der Interpretation des Spezialfalls immer wieder sichtbar werden wird. Im ganzen betrachtet, spielen also, wie die angeführten Beispiele zeigen, die Hormone die Rolle von Koordinatoren im Gesamtsystem der Reaktionsabläufe.

Mehr anhangsweise sei hier noch auf einen Punkt hingewiesen. Wir haben in der Hauptsache die unabhängig nebeneinander verlaufenden Reaktionssysteme betrachtet, deren richtiges Zusammenspiel durch ihre genaue Abstimmung gewährleistet war. Es ist aber sehr gut möglich, ja sogar wahrscheinlich, daß besonders bei höherer Organisation auch noch eine weitere Koordination dieser Abläufe durch einen besonderen kontrollierenden Vorgang besteht. Damit ist nicht etwa etwas Mystisches gemeint. Die Einzelbedingungen, die auf Reaktionsgeschwindigkeiten einen Einfluß haben, sind sehr mannigfaltiger Art. Nehmen wir etwa als Beispiel die Wasserstoffionenkonzentration. Ein chemischer Vorgang, der diese kontrolliert, kontrolliert damit in größerem Maße alle Reaktionsgeschwindigkeiten. Nach diesem Modell sind zweifellos chemische Vorgänge denkbar, die dadurch, daß sie gleichzeitig dieser oder jener Reaktion Grenzwerte setzen oder für diese oder jene eine unterschwellige Situation herbeiführen, auch ein kompliziert ablaufendes Reaktionssystem nach bestimmten Regeln in seinen Teilgeschwindigkeiten koordinieren können. Gerade aber von den echten Hormonen kennen wir solche Fähigkeiten: Einfluß verschiedener Hormone auf Wachstumsgeschwindigkeiten, Hemmung der Reaktion des einen Geschlechts zugunsten der des anderen Geschlechts. So mögen die Reaktionen im Gesamtsystem, die zur Bildung dieser Hormone führen (auch H-Ionen können ja als Hormone wirken), von besonderer Wichtigkeit sein, da diese Hormone dann über die elementare Koordination durch die Abstimmung der Reaktionsgeschwindigkeiten hinaus noch eine weitere Koordination herbeiführen, die ein Element der Regulierbarkeit in sich hat (Quantität usw. der Hormone), das dem starren Grundsystem der abgestimmten Reaktionen fehlt.

d) Morphogenese, Histogenese, Physiogenese.

Wir haben die Entwicklung bisher in der Hauptsache als Morphogenese analysiert; in den Hintergrund trat dabei die Histogenese, die sich zunächst als unwesentlich neben der die Morphogenese ausmachenden Chemodifferenzierung erwies, da die Zellen bestenfalls mit in die Systembedingungen für die „übercellulären Schichtungsphänomene" eingingen. Das soll nicht heißen, daß die spezielle Histogenese an sich bedeutungslos sei. Zellveränderungen und Verschiebungen, Zellformbildungen, intracelluläre und extracelluläre Differenzierungen stellen ja die morphogenetischen Endprozesse dar, die auf die Chemodifferenzierung, also Bildung, Sortierung und Schichtung des unerläßlichen chemischen Materials folgen. Aber auch sie müssen nur als Folge der gesamten Systembedingungen betrachtet werden, zu denen die Zelle nicht als morphologische und physiologische Einheit, sondern als ein Glied in einem vielphasigen System gehört, indem sie nicht als Zelle eine Rolle spielt, sondern als ein Raumteil von bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften. So wie die Embryologie seit Whitmans berühmter „inadequacy of the cell-theory of development" die Zelle immer mehr als Objekt denn als Subjekt des Entwicklungsgeschehens kennen gelehrt hat, so wie die Histologie immer mehr die Histosysteme als wichtigere Einheiten als die Zellen gelehrt hat (Heidenhain), so kommt auch die Vererbungstheorie zu einer übercellulären Formulierung. Damit erscheint auch der Unterschied zwischen zellkonstanten Tieren (Nematoden, Rotatorien, Appendicularien) und nicht zellkonstanten Formen, oder zellkonstanten Organen (Nervensystem) und nicht zellkonstanten Organen als eine Einzelfrage der mechanischen Konstruktion ohne weitergehende Bedeutung für das Verständnis der Entwicklung. Der alte Satz von de Bary, daß nicht die Zellen die Pflanze bilden, sondern die Pflanze die Zellen, bekommt eine immer prägnantere Bedeutung.

Aber Entwicklung ist ja nicht nur Morphogenesis, sie ist auch Entstehung der Funktion und aller spezifischen Chemismen. Sie in den Einzelheiten zu analysieren wie die sichtbare Formbildung, ist nicht leicht. Da aber die Form die Voraussetzung für die Funktion ist (wobei nach allem vorhergehenden die spezifische physikalisch-chemische Be-

schaffenheit des betreffenden Raumteils im Begriff der Form mit einbegriffen ist), so bedarf die Funktion vom Standpunkt der Vererbung aus keiner besonderen Erklärung. Ich weise zur Erläuterung nur auf die neuen entwicklungsmechanischen Untersuchungen am Wirbeltierherz hin (Ekman, Stöhr), die zeigen, daß mit der Chemodifferenzierung des Bildungsmaterials dieses Organs auch gleichzeitig die Hauptfunktion, die Kontraktilität, determiniert ist. Was schließlich den spezifischen Chemismus betrifft, so wissen wir aus zahlreichen normalen wie pathologischen Fällen, daß er von mendelnden Genen bedingt sein kann und damit sich in alle anderen Erbphänomene eingliedert, auch eine der Konsequenzen der „Reaktionsketten" ist, auf dem gleichen Weg determiniert wie Form und Funktion.

e) Zyklische Vererbung.

Ein merkwürdiges und für die Vererbungstheorie besonders schwieriges Vererbungsgeschehen muß hier nochmals erwähnt werden, die zyklische Vererbung, die uns bereits beim Saisondimorphismus der Schmetterlinge begegnete. Ich meine damit nicht etwa die Individualzyklen wie Oestrus u. dgl. Welches deren Schwierigkeiten auch in der Einzelanalyse sein mögen, so bieten sie im Rahmen der allgemeinen Erbprobleme keine ihnen allein eigenen Schwierigkeiten. Genetisch müssen sie, wie alles andere, das Produkt von Reaktionsketten sein, deren Besonderheit es nur ist, rhythmisch in festgelegten Abständen die gleiche chemische Situation wieder hervorzubringen. Dafür aber gibt es mancherlei chemische Modelle. Ich erinnere nur an zirkuläre chemische Prozesse wie die Schwefelsäurefabrikation, die bei gleichem Ausgangsmaterial und gleichen Außenbedingungen im gleichen Rhythmus ablaufen, wobei das Endprodukt einer Periode das Ausgangsprodukt für die neue Periode darstellt. Nach diesem Modell muß irgendwie der Reaktionsablauf solcher individueller Zyklen arbeiten. Mit zyklischer Vererbung meinen wir aber etwas anderes, nämlich Generationszyklen, die in bestimmter Reihenfolge mit mehr oder weniger weitgehender Formwandlung ablaufen, so daß also Erbprozesse nicht in den Individuen einer Generation ablaufen, sondern so, daß mehrere Generationen zu einer Reaktionskette gehören. Als kompliziertestes Beispiel mögen die Zyklen der

Aphiden genannt sein. Wir nehmen für die Diskussion an, daß bei allen diesen Zyklen das Element der bekanntlich mitwirkenden Außenbedingungen ausgeschaltet werden kann, so daß für die Analyse nur die erbliche Verursachung des Zyklus übrigbleibt. Im Einzelfall ist es ja bisher noch immer nicht gelungen, diese beiden wohl immer vorhandenen Komponenten zu trennen, z. B. bei den Aphiden, aber wir nehmen die Trennung gedanklich vor. Die zu erklärende Tatsache ist also, daß, von der Wirkung der stets zu subtrahierenden Außenbedingungen abgesehen, ein und derselbe Bestand an Genen es veranlaßt, daß in einer Generation ganz andere Morphogenese oder Physiogenese oder beides eintritt als in der vorhergehenden, und dies in regelmäßigem Zyklus. Wir haben früher dieses Problem schon einmal gestreift, als wir vom Saisondimorphismus der Schmetterlinge und dem Voltinismus sprachen. Dort war es allerdings nicht der Zyklus selbst, der uns interessierte, sondern die damit verbundene Verschiebung des Zeichnungsmusters. Wir sahen, daß letztere durch eine Verschiebung im Reaktionssystem erklärt wurde, die wieder eine notwendige Folge davon war, daß ein regelmäßiger erblicher Wechsel zwischen einer Generation bestand, deren Puppen sich sofort entwickeln und einer solchen, deren Puppen eine Latenzzeit brauchen, überwintern. Der der Erscheinung zugrunde liegende Typus war also die zyklische Vererbung bestimmter physiologischer Zustände der Puppen abwechselnder Generationen. Das ist also der gleiche Zyklus, wie er bei den Seidenraupen als Voltinismus bezeichnet wird, wobei es hier nicht ein Zustand der Puppen, sondern der Eier ist. Hier bei den Seidenraupen steht auch weiterhin fest, daß der Zyklus weitgehend von äußeren Bedingungen unabhängig ist; ferner, daß seine Eigenart (Bivoltinismus, Multivoltinismus, d. h. die Zahl der Generationen ohne Latenz) auf mendelnden Genen beruht (die Einzelheiten sind strittig); und endlich, daß der zyklisch verursachte physiologische Zustand der Eier etwas relativ Einfaches vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus sein muß, da die Hemmung der überwinternden Eier durch Eintauchen ganz bestimmter Stadien in starke Säuren überwunden werden kann[1]).

[1]) Die medizinischen Konstitutionsforscher seien übrigens auf diesen Fall hingewiesen, der zeigt, daß es durchaus denkbar ist, eine durch pathologi-

Dieses Beispiel kann nun als Typus dienen für jede Art zyklischer Vererbung mit oder ohne dadurch verursachten Formwechsel (der selbst immer nach dem Prinzip des Musters beim Saisondimorphismus verursacht wird und bereits analysiert ist); also einer Vererbung, bei der die Wirkung derselben Gene in verschiedenen Generationen abwechselnd zu verschiedenem Resultat führt. Meines Wissens gibt es bis jetzt nur einen Versuch, dies Problem genetisch und entwicklungsphysiologisch gleichzeitig zu analysieren, meine Arbeiten zur Genetik der geographischen Variation. Dort wurde gezeigt, soweit die nicht abgeschlossenen Untersuchungen gehen (1920, 1924), daß gewisse Erscheinungen der geographischen Variation in letzter Linie zurückzuführen sind auf eine Anpassung an den Jahreszeitenzyklus, derart, daß Differenzierungsgeschwindigkeit der Rasse und Überwinterungszeit, die zusammen hier den Jahreszyklus ausmachen, zeitlich jeweilig auf die klimatischen Bedingungen abgestimmt sind. Diese Abstimmung geschieht durch mit bestimmter Geschwindigkeit verlaufende Reaktionen, die jeweils durch verschiedene typische Genquantitäten (multiple Allelomorphe) katalysiert werden. In dem von mir analysierten Fall handelt es sich nun nicht um Generationszyklen, sondern um den Lebenszyklus innerhalb einer Generation, bei dem eine Latenzzeit eingeschaltet ist (die Überwinterung). Wir können aber daraus schließen, daß beim zyklischen Wechsel mehrerer Generationen der Ablauf dem gleichen Prinzip folgen muß, nur mit dem Unterschied, daß für die entscheidende Reaktion mehrere Generationen sich wie sonst eine verhalten. Das wird leicht klar werden, wenn wir diese Beschreibung der Sachlage im Rahmen der Gesamttheorie wieder in ein graphisches Schema fassen (Abb. 59). Wir nehmen etwa an, daß es sich um eine trivoltine Rasse handelt, deren dritte Jahresgeneration sich also nur nach einer Latenzzeit (Überwinterung) entwickelt. Wir haben also eine Reaktion, die so abläuft, daß sie das wirksame Minimum der für den Eintritt der Latenzzeit verantwortlichen Substanz (= physikalisch-chemische Eibeschaffenheit als Folge bestimmter chemischer Konstellation) nur im Lauf eines Jahreszyklus (drei Generationen) erzielen

schen Chemismus verursachte Erbkrankheit zu heilen, ohne daß dadurch natürlich an ihrer Erblichkeit etwas geändert wird.

kann. Dieses wirksame Niveau (der Schnittpunkt mit M—M) sei durch eine Reaktionskette mit den Zwischenprodukten A—F erreicht. In der ersten Generation wird nur das Produkt B erreicht und den Eiern mitgegeben, in der zweiten D und ebenfalls dem Eiplasma mitgegeben, und erst in der dritten Generation wird die entscheidende Reaktionshöhe, der Schnittpunkt, erreicht. Gewisse, noch nicht ganz klare Ergebnisse über die Vererbung des Voltinismus deuten darauf hin, daß dies Schema auch in Einzelheiten richtig ist. Hier genügt es, zu zeigen, daß im Rahmen unserer Theorie auch die zyklische Vererbung ohne

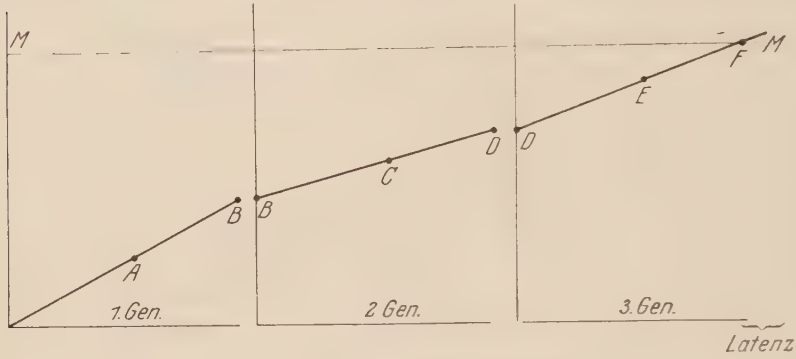


Abb. 59. Schema zur zyklischen Vererbung.

besondere Schwierigkeiten ihren Platz findet; weitere systematische Untersuchungen wären sehr wünschenswert.

F. Regeneration und Ganzheit.

Es ist bekannt, welche Schwierigkeiten das Phänomen der Regeneration den alten Vererbungstheorien, insbesondere der Weismannschen, bereitete, so daß komplizierte Hilfsannahmen nötig waren, um die Regeneration der Theorie einzureihen. Die Hauptschwierigkeit ist ja nun bekanntlich dadurch beseitigt, daß sich die Weismannsche Idee der erbungleichen Teilung als falsch erwiesen hat. Wir wissen jetzt, daß im wesentlichen alle Zellen den gesamten Genschatz besitzen, somit, wenn alle anderen Voraussetzungen zutreffen, das Eintreten einer Regeneration, soweit die Gene in Betracht kommen, keine Schwierigkeiten bereitet. In der Hauptsache ist damit die Regeneration kein

anderes Problem als das der embryonalen Differenzierung, d. h. sie muß ihre Erklärung in den gleichen Grundphänomenen finden, nämlich erstens der Aktivierung der Gene, wie sie zu Beginn der Embryonalentwicklung (Synapsis und Befruchtung) eintritt, zweitens dem Ablauf des Systems der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten, drittens dem durch die jeweiligen Systembedingungen geleiteten Schichtungsphänomen der organbildenden Substanzen, viertens der spezifischen Reaktionsfähigkeit des Einzelgens mit spezifischem Substrat. Schon daraus ergibt sich, daß die Regeneration nichts ist als ein Teilphänomen einer jeden Regulation, woran bekanntlich die Entwicklungsphysiologen nie zweifelten, wie es schon aus der Rouxschen Bezeichnung Postgeneration hervorgeht. Bei den embryonalen Regulationen steht aber das im Vordergrund, was wir ausführlich als Schichtungsphänomen diskutiert haben, und dies muß dann auch für die Regeneration zutreffen. Wenn etwa eine Halbblastomere sich so reguliert, daß ein ganzer Embryo entsteht, so bedeutet das, daß die vorhandenen organbildenden Stoffe entsprechend den durch das Experiment gesetzten neuen Systembedingungen eine andere Gleichgewichtslage annehmen, sich neu schichten. Ob sie das tun, hängt ab von dem Vorhandensein aller nötigen Stoffe und dem physikalisch-chemischen Zustand, der einen neuen Schichtungsvorgang erlaubt. Je nachdem beides ganz oder teilweise zutrifft, haben wir Regulationsfähigkeit in verschiedenem Maße oder ihr Fehlen. Die Gesetzmäßigkeit, mit der die Umschichtung, wenn überhaupt, erfolgen kann, entscheidet darüber, ob wir eine einfache Regulation sehen oder eine Postgeneration, sowie die Zwischenstufen. Wir sehen nun, daß spätere Differenzierungsvorgänge, etwa in der Extremitätenknospe, genau dem gleichen Typus folgen, also auch hier die von den Systembedingungen des Ganzen (unabhängig von seiner Zellstruktur, soweit diese nicht als Systembedingung wirkt), abhängige Schichtung der Stoffe entscheidend ist. Die Regeneration einer Extremität muß also von dem gleichen Punkt ausgehen wie die Differenzierung einer Knospe: es muß eintreten Bereitstellung der formbildenden Stoffe, ihre Schichtung als Folge der Systembedingungen und dann die Differenzierung als Folge der Reaktionen zwischen den Genen und diesem differenten Substrat.

Bei der embryonalen Regulation stellt die Lieferung der neu zu schichtenden Stoffe kein nennenswertes Problem dar, da die Entwicklungsmechanik ja gezeigt hat, daß die Regulation nur eintritt, wenn alle die nötigen Stoffe im isolierten Teil vorhanden sind. (Es soll aber nicht übersehen werden, daß es hier auch die Möglichkeit gibt, daß fehlende Substanzen noch ergänzt werden. Denn kleine Regulationen kommen gelegentlich auch bei nicht regulationsfähigen Eiern vor; könnte man ihnen genug Zeit lassen, so wäre das vielleicht noch öfters der Fall, und man müßte dann von Regeneration sprechen.) Die Frage ist es nun, wie dies bei der Regeneration ist. Werden, wie es der Begriff besagt, die organbildenden Stoffe neugebildet oder sind sie vorhanden? Es besteht ja die Möglichkeit, daß die betreffenden Stoffe irgendwo im Körper vorhanden sind. Denn es ist anzunehmen, daß es von diesen Grundstoffen nicht allzu viele gibt. Ihre Mannigfaltigkeit kommt ja erst durch die weiteren Reaktionen mit den Genen zustande. In diesem Fall ständen wir vor dem Spezialproblem des Stofftransports zur Wundstelle, das, so wichtig es für die Einzelerklärung der Regeneration ist, für das Verständnis des Regenerationsphänomens im Rahmen einer allgemeinen Vererbungstheorie nicht wesentlich ist. Die zweite Möglichkeit ist die, daß die betreffenden Stoffe im regenerierenden Stumpf neu gebildet werden. Wir können uns das nicht anders vorstellen, als nach genau den gleichen Gesetzen, nach denen dieselben Stoffe in der Embryonalentwicklung erzeugt werden. Hier sind sie das Produkt von Reaktionsketten, die von den im Beginn aktivierten Genen katalysiert werden im Zusammenspiel mit dem vom mütterlichen Körper gelieferten Eiplasmasubstrat. Soll das gleiche bei der Regeneration stattfinden, so hieße dies, daß die Gene in den Kernen des Regenerationsstumpfes zum Ausgangspunkt der Entwicklung zurückkehren. (Das ist, nur in genauerer Fassung, natürlich das gleiche wie die übliche Vorstellung der Rückkehr des Regenerationsgewebes zum embryonalen Zustand.) Was bedeutet dies?

Wenn wir auf unsere früheren Erörterungen zurückgreifen (S. 112), in denen wir uns klarmachten, wie das katalytische Eingreifen der Gene im einzelnen vorzustellen ist, so war die Sachlage die folgende: die sämtlichen als Gene bezeichneten Autokatalysatoren sind in allen

Zellen anwesend und ergänzen sich (Autokatalyse) immer wieder zwischen zwei Zellteilungen zur gleichen Quantität. Von Beginn der Entwicklung an (Aktivierung) sind diese Katalysatoren aktionsfähig, aber die Aktion kann erst beginnen, wenn das richtige Substrat da ist, das katalysiert werden kann. Die ersten Substrate werden ja vom mütterlichen Organismus bei der Eibildung geliefert. Die mit diesen stattfindenden ersten Reaktionen liefern die nächsten Substrate, mit denen nun wieder die auf sie eingestellten Gen-Katalysatoren reagieren. So schreitet die Chemodifferenzierung fort, und gleichzeitig treten immer neue Gene ihre Arbeit an, sobald ihr spezifisches Substrat erscheint (s. die Beschreibung von Abb. 27). Für die Regeneration bedeutet das nun, daß für den Fall, daß die nötigen formativen Stoffe an Ort und Stelle gebildet werden, irgendeine der embryonalen stofflichen Situationen als Ausgangspunkt herbeigeführt werden muß. Alles weitere verläuft dann wie in der Embryonalentwicklung, aber eingeschränkt und abgeändert durch die ganz anderen Systembedingungen für die Schichtungsphänomene. Diese stoffliche embryonale Ausgangssituation mag der irgendeines Entwicklungsstadiums entsprechen bis zurück zur Eizelle zu Beginn der Wachstumsperiode. Das Vorhandensein solcher Stoffe, im äußersten Fall, der allerersten, ist die Voraussetzung zur Einleitung der Regeneration. Ihr weiterer Verlauf wäre dann tatsächlich eine Embryonalentwicklung, die aber als solche nicht sichtbar wird, weil die ganz andersartigen Systembedingungen auch ganz andere Raumanordnung bedingen, wobei die Verwendung vorhandener Zellen ja auch zu den wichtigen Systembedingungen gehört. Allgemein ausgedrückt, fände zwar die chemische Embryonalentwicklung ganz oder teilweise, je nach dem Ausgangssubstrat, statt, nicht aber die morphologische. Letztere könnte erst in den Endstadien auch erscheinen, aber immer noch abgeändert durch die verschiedenen Systembedingungen. (Daraus ergibt sich übrigens die völlige Gleichgültigkeit der Herkunft des zur Regulation verwandten Zellmaterials.) Also auch in diesem Fall ist das Entscheidende das Eintreten der Möglichkeit, von bestimmten Substanzen ausgehend, die Reaktionsketten in Gang zu setzen. Das zu Erklärende ist also nicht mehr der schon erklärte vererbungstheoretische Teil, sondern die physiologische Spezialfrage der

ersten Substratbeschaffung bei Eintritt des Regenerationsreizes; ferner die Frage, warum nicht ohne diesen Reiz im fertigen Körper plötzlich ein ähnlicher Vorgang stattfindet. Daß diese letztere Frage noch nichts Mystisches als Antwort erheischt, geht schon daraus hervor, daß auch ohne Regenerationsreiz tatsächlich diese erneute Embryonalentwicklung (abgeändert durch andere Systembedingungen) erscheinen kann. In pathologischer Form ist das Resultat ein Embryom; in physiologischer Form Knospenbildung, Polyembryonie, Gemmulabildung usw. Wir betrachten es natürlich nicht als unsere Aufgabe, die Spezialprobleme der Regeneration hier zu studieren. Es sollte nur gezeigt werden, daß sie sich ohne neue Hilfsannahmen einfach der Gesamttheorie eingliedern.

Nur auf einen Punkt sei noch hingewiesen, der vielleicht das Komplizierteste aller Regenerationsprobleme zu sein schien. Nach Driesch's bekannten Untersuchungen besitzt ja die Ascidie Clavellina ein ungeheures Regenerationsvermögen, da selbst ganz kleine Kiemenkorbstücke zu einer völligen Umorganisation in eine Ascidie fähig sind. Nun sind gerade die Ascidien nach Conklins klassischen Untersuchungen das typischste Objekt einer strengen Mosaikentwicklung, bei der schon im ungeteilten Ei mehrere der späteren Organanlagen als Plasmabezirke sichtbar vorhanden sind, somit im Ei bereits die Regulationsfähigkeit fehlt, die dann im erwachsenen Organismus so extrem vorhanden ist. Schaxel glaubt zwar dafür eine Erklärung darin gefunden zu haben, daß noch im fertigen Organismus embryonale Reservezellen vorhanden sind, von denen die Regeneration ausgeht, also eine Art von Weismannschem Reservekeimplasma. Die bei den Ascidien so genau erforschte Cell-lineage liefert aber keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß es Zellen gibt, die allgemeine Stoffbestandteile enthalten, und diese Mitteilungen über Reservezellen scheinen somit noch nicht ganz sicher zu sein. Im Rahmen der bisherigen Gedankengänge ist dies aber auch ganz gleichgültig. Regeneration kann zunächst eintreten, wenn die Gene noch überhaupt reaktionsfähig sind (was sie ja nicht immer mehr in den extrem differenzierten Zellen des fertigen Organismus sein werden, besonders wenn es sich um nicht mehr teilungsfähige Zellen, wie Nervenzellen, Muskelzellen usw. handelt). Ist dem so, dann

handelt es sich nur darum, ob der Regenerationsstumpf die gleiche chemische Ausgangssituation (resp. eine der späteren Situationen) herzustellen vermag, die auch bei der normalen Entwicklung den Gang der Reaktionsketten einleitet. Alles Weitere ist dann zwangsläufig, wie bei der Eientwicklung, mit den Einschränkungen, die durch die anderen Systembedingungen gegeben sind.

Gerade diese letzten Bemerkungen nun rühren an die alte Diskussion zwischen Mechanismus und Vitalismus. Denn die Hauptstütze des Vitalismus in der Biologie sind ja die Regenerations- und Regulationsphänomene (s. DRIESCHS berühmte „Beweise"). Es ist sehr bemerkenswert, daß da gerade ein mechanistisch eingestellter Entwicklungsphysiologe, CHILD, meint, die Annahme korpuskulärer Erbeinheiten, der Gene, müsse notwendigerweise zum Vitalismus führen. So schreibt CHILD in seinem Buch (S. 115): „Es ist kaum nötig, auf die Tatsache aufmerksam zu machen, daß diese Theorien (d. h. die Theorie der Gene) uns ganz und gar nicht helfen, irgendeines der fundamentalen Probleme der Biologie zu lösen; sie dienen höchstens dazu, dies Problem außerhalb der wissenschaftlichen Forschung zu stellen. Die hypothetischen Einheiten sind selbst Organismen mit all den wesentlichen Eigenschaften der Organismen, die wir kennen, sie besitzen einen bestimmten Bau, sie wachsen auf Kosten von Nährmaterial, sie vermehren sich. Mit anderen Worten: die Probleme der Entwicklung, Wachstum, Fortpflanzung, Vererbung sind für sie alle vorhanden, und die Annahme ihres Vorhandenseins bringt uns die Lösung keines dieser Probleme einen Schritt näher. Diese Theorien sind nichts mehr und nichts weniger als Übertragungen der bekannten Lebenserscheinungen auf die Tätigkeit einer Menge von unsichtbaren Organismen und tragen daher nichts zum Fortschritt bei. Es gibt zwar keine gültigen Beweise für die Existenz solcher Einheiten, aber wenn ihr Vorhandensein bewiesen würde, dann könnten wir daran verzweifeln, irgendeine Kenntnis des Lebens zu erhalten. Aber diese Theorien besitzen noch einen anderen grundsätzlichen Fehler, indem sie keinen brauchbaren Mechanismus liefern für die Kontrolle und die Koordination oder Vorherrschen und Unterordnung der Tätigkeiten dieser letzten Einheiten. Es ist vollständig unvorstellbar, daß eine Menge dieser Einheiten sich immer in einer

gegebenen Art in ganz bestimmter Weise so anordnen sollten, daß sie immer das gleiche Gesamtresultat hervorrufen. Mit anderen Worten: diese Theorien erklären nicht in zufriedenstellender Weise den besonders konstanten Gang und Charakter der Entwicklung und Morphogenese. Wenn wir sie bis zum logischen Ende verfolgen, was ihre Autoren nicht getan haben, sehen wir uns gezwungen, die Existenz irgendeiner Art von kontrollierendem oder koordinierendem Prinzip außerhalb der Einheiten selbst und ihnen übergeordnet anzunehmen. Wenn diese Einheiten die physikalisch-chemische Grundlage des Lebens darstellen, wie ihre Autoren behaupten, dann muß dieses kontrollierende Prinzip als wichtiger Lebensbestandteil notwendigerweise etwas sein, dessen Natur nicht physikalisch-chemisch ist. Kurz, in der endgültigen Analyse führen uns die Theorien zu der gleichen Schlußfolgerung, die die Neovitalisten ziehen."

Wir können von der ablehnenden Haltung Childs gegenüber der Existenz der Gene absehen, die heute nicht mehr aufrechtzuerhalten ist. Davon abgesehen, muß dem zugestimmt werden, was er über die älteren Vererbungstheorien, die ich oben als rein formalistisch bezeichnete, sagt, und das gilt ebenso für die rein mendelistische Faktorentheorie. Ich glaube aber, daß alle diese Schwierigkeiten in unserer Theorie überwunden sind, und daß gerade das erreicht ist, was nach Child für eine Erbtheorie, die mit Genen arbeitet, unmöglich ist, nämlich die Ordnung, Koordination und Kontrolle in den Entwicklungsvorgängen zu erklären. Daß in dem so geschaffenen System weder ein Bedürfnis nach vitalistischen Entelechien, noch nach übergeordneter Ganzheit oder „Bildekräfteleib", wie es die Theosophen nennen[1]), besteht, geht aus allem Bisherigen klar hervor; unsere Theorie ist eine rein mechanistische, soweit wie sie geht, allerdings keine Maschinentheorie, sondern eine Theorie von vielphasigen physikalisch-chemischen Systemen.

[1]) Siehe Poppelbaum.

3. Formbildende Stoffe und Hormone.

Wir haben oben bei der ersten Entwicklung unserer Theorie ausgeführt, daß wir allgemein die Produkte der abgestimmten Reaktionen als die Hormone der Differenzierung bezeichnen wollen. Wir wiesen dort schon darauf hin, daß dies nicht etwa ein wesentlicher Bestandteil der Theorie ist, sondern eine Äußerlichkeit mehr begrifflicher Natur; daß es uns im wesentlichen eine Frage der persönlichen Neigung zu sein scheint, ob man Phänomene schon bekannten Kategorien einordnen will oder sie begrifflich möglichst weitgehend zerlegen will. Letztere Methode hat natürlich den Vorzug, Dinge begrifflich auseinanderzuhalten, von denen ihre Zusammengehörigkeit nicht oder noch nicht feststeht. Sie kann aber leicht zu einer Überproduktion von Kunstausdrücken führen, die schließlich das Gegenteil von dem ergibt, was beabsichtigt ist, die logische Ordnung der Phänomene, und sie kann auch, wie die Arbeiten mancher theoretisierender Forscher der Neuzeit zeigen, dazu führen, daß die Entdeckung eines neuen Wortes mit der einer neuen Tatsache oder Idee verwechselt wird. Ich betrachte es als einen distinkten Vorteil meiner Theorie, daß sie keinen neuen Kunstausdruck benötigt. Andererseits kann die erste sparsame Methode dazu führen, durch Zusammenwerfen von Nichtzusammengehörendem Verwirrung zu stiften, so daß in den meisten Fällen wohl der richtige Weg in der Mitte liegen wird. Wenn wir trotzdem nun die verschiedenen in der Entwicklung wirksamen Stoffe dem Begriff der Hormone unterordnen wollen, so hat dies darin seinen Grund, daß wir glauben, daß der Fortschritt der Forschung nicht dazu führen wird, die verschiedenen in Betracht kommenden Stoffe mehr und mehr zu scheiden, sondern mehr und mehr sie als einer einheitlichen Gruppe zugehörig zu erkennen. Diese Gruppe, für die wir das schon vorhandene und eingebürgerte Wort Hormone in einem erweiterten Sinn gebrauchen wollen, ist nicht durch ihre chemische

Konstitution charakterisiert, sondern durch die Wirkung. Die H-Ionen mögen ebenso als Hormone wirken wie irgendein hochkomplizierter Körper. Eine solche Definition ist ja nichts Ungewohntes; auch Katalysatoren werden durch ihre Wirkung beschrieben, nicht durch ihre unbekannte chemische Zusammensetzung.

Wir befinden uns in diesem Bestreben, den Begriff der Hormone zu erweitern, zweifellos in Widerspruch mit anderen Autoren, die ihn sogar einengen wollen. So will z. B. HARMS, der in mehreren Arbeiten diese Probleme anschneidet, streng drei Kategorien von Substanzen trennen. Die erste nennt er Harmenzyme und stellt sich darunter Enzyme vor, die das Produkt der Tätigkeit der Chromosomen sind; er setzt sie DRIESCHS aktivierenden Stoffen gleich, die ins Plasma gelangen und dort bestimmte Prozesse auslösen, also die Bildung der formativen Stoffe[1]). Die zweite Gruppe sind die Harmozone, die nur bei den Cranioten vorkommen und Produkte innersekretorischer Drüsen sind. Sie werden definiert als formative Stoffe ganz allgemein, die während der Entwicklung und Formdifferenzierung wirksam werden und höchstens noch eine Rolle bei den zyklisch sich ändernden Phasen der Tiere im erwachsenen Zustand spielen. Die dritte Gruppe, die echten Hormone, aber dienen nur zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichtszustands in der stationären Periode dieser Tiere. Aber schon bei dem ersten Versuch, diese Unterscheidungen im Einzelfall durchzuführen, muß HARMS sie selbst mehr oder weniger ineinander übergehen lassen. So heißt es von dem SPEMANNschen Organisator (l. c. S. 13): „Diese Induktion von seiten des Organisators kann natürlich auf dem Wege osmotischer Beeinflussung zustande kommen, derart, daß von dem Organisator Harmenzyme ausgehen, die nun auch die benachbarten artfremden Zellen zu beeinflussen vermögen." Später aber heißt es (S. 31): „Wir haben es hier nun in erster Linie mit den Harmozonen zu tun, die etwa in der Entwicklung der Vertebraten in ähnlicher Weise

[1]) HARMS gibt übrigens bei dieser Gelegenheit eine mißverständliche Darstellung meiner Anschauungen; er schreibt: „GOLDSCHMIDT hat dann auch ebenfalls die Enzymtheorie der Wirkungsweise der Chromosomen .... vertreten, nur will er die Chromosomenenzyme gleichsetzen mit den Hormonen innerer sekretorischer Drüsen ...." Ich habe natürlich niemals eine auch nur annähernd ähnliche Theorie geäußert.

ihre Wirksamkeit entfalten wie die Organisatoren SPEMANNS ... Es ist nicht ausgeschlossen, daß die als Organisatoren bezeichneten Keimbezirke einfach schon der Mutterboden sind für die aus ihnen entstehenden Harmozondrüsen." „Die Harmozonorgane gehören zu den Drüsen mit Inkretion, d. h. sie sind abgegrenzte celluläre Organkomplexe, die in den Blutkreislauf eingeschaltet werden und ihre echte inkretorische Wirkung natürlich erst dann entfalten können, wenn der Blutkreislauf beim Embryo geschlossen ist. Sie haben aber zweifellos schon vorher eine Wirksamkeit, so daß wir also hier den kontinuierlichen Übergang von Harmenzymbezirken in Harmozondrüsen vor uns haben." So verwischen sich also schon hier die Begriffe beim ersten Versuch, ihre Trennung durchzuführen. Denn der Unterschied, der in der Verteilung durch den Blutstrom gegeben ist, ist nicht nennenswert, da unter allen Umständen letzten Endes die Verteilung durch Diffusion von Zelle zu Zelle erfolgt. Was dann die Unterscheidung von Harmozonen und Hormonen betrifft, so wäre etwa das Thyroidin, das die Metamorphose der Amphibien bedingt, ein Harmozon, das gleiche Thyroidin aber im erwachsenen Frosch ein Hormon. So sehen wir, daß ein Versuch, eine scharfe Scheidung zwischen den verschiedenen Substraten der Chemodifferenzierung, beginnend mit den organbildenden Keimbezirken, und endend mit den echten Hormonen, durchzuführen, dazu führt, daß es eine scharfe Unterscheidung nicht gibt. Eben deshalb ziehen wir vor, alle diese Stoffe der primären, sekundären usw. Chemodifferenzierung dem Begriff der Hormone einzuordnen.

Hormone der Entwicklung wären also nach unserer Fassung des erweiterten Begriffs solche chemischen Stoffe, die, als Produkt der von den Genen im Substrat katalysierten Reaktionen gebildet, die Voraussetzung der weiteren Morphogenese sind. Hormone der Differenzierung sind also die ersten organbildenden Stoffe, die sich im Ei schichten, die Stoffe der primären Chemodifferenzierung, deren Schichtung jedes weitere Muster bedingt. Hormone sind diese Stoffe, ob sie nun an Ort und Stelle wirksam bleiben, ob sie durch Diffusion in bestimmter Richtung sich verteilen (Determinationsstrom) oder ob sie schließlich in bestimmten Organen gebildet vom Blutstrom überall hingeführt werden.

Ich sagte schon oben, daß die Entwicklung unserer Kenntnisse in

der Richtung auf eine solche Erweiterung des Hormonbegriffs zu gehen scheint. Ein Beispiel dafür sei zum Schluß angeführt. Die echten Hormone im alten Sinn sind, wenn wir von ihrer Tätigkeit für physiologische Koordinationen absehen und nur die morphogenetische Rolle berücksichtigen (Wachstumseinfluß von Thyreoidea, Hypophyse, Differenzierung der Sexualcharaktere unter Einfluß der Gonadenhormone), durch folgende Eigenschaften charakterisiert: Ihre Wirkung ist weitgehend unspezifisch vom systematischen Artstandpunkt aus, spezifisch vielmehr nur durch ihre elementar-chemische Natur. Sie können auf den verschiedensten Wegen an den Ort ihrer Wirksamkeit kommen, d. h. in letzter Linie immer durch Diffusion. Ihre Wirkung hat zur Voraussetzung das Vorhandensein eines Substrats, das sich im richtigen reaktionsfähigen Zustand befindet. Daß im zweiten und dritten Punkt Entwicklungshormone und inkretorische Hormone sich gleich verhalten, geht aus vielen unserer früheren Erörterungen hervor. Aber der auch so wichtige erste Punkt scheint sich nunmehr auch dem Vergleich darzubieten. Denn Geinitz hat neuerdings gezeigt, daß der Spemannsche Organisator von einem Urodelenei auf ein Anurenei übertragen werden kann und noch seine determinierende Funktion beibehält. Ebenso ruft nach Filatow der Augenbecher von Rana Linsenbildung in transplantierter Bufohaut hervor. Hier haben wir denn schon eine Unspezifität organbildender Stoffe, die weitgehend für die Richtigkeit unserer Begriffsverallgemeinerung spricht. Doch scheint uns dieser ganze Punkt von so untergeordneter Bedeutung zu sein, daß sich weitere Auseinandersetzungen nicht lohnen.

Schluß.

Wenn wir glauben, mit der im vorstehenden weiter ausgebauten Vererbungstheorie einen Fortschritt erzielt zu haben, so sind wir uns darüber klar, daß eine jede solche umfassende Theorie in ihrer Zeit wurzelt. Die älteren Vererbungstheorien von DARWIN, DE VRIES und auch die ihnen weit überlegene von WEISMANN wurzelten hauptsächlich in der Deszendenztheorie und waren als Hilfstheorie für diese gedacht. Die Erfolge der Entwicklungsmechanik führten dann zu DRIESCHS analytischer Theorie der organischen Entwicklung, die eine Vererbungstheorie auf Grund analytischen Experimentalmaterials war, aber mangels von Kenntnissen des Vererbungsvorgangs einseitig bleiben mußte. Als dann der Vererbungsvorgang bekannt war, trat die Faktorenlehre als Vererbungstheorie auf, die aber unfruchtbar bleiben mußte, weil ihr die entwicklungsphysiologische Verknüpfung fehlte. In meiner früheren wie in dieser Schrift ist schließlich der Versuch gemacht, aus Verknüpfung genetischer und entwicklungsphysiologischer Analyse eine physiologische Theorie der Vererbung abzuleiten, die gleichzeitig geeignet ist, auch neues Licht auf Evolutionsprobleme zu werfen. Wir sind uns aber klar darüber, daß die Einbeziehung neuer Erkenntnisgebiete, vielleicht der Biochemie im weitesten Sinne, eines Tages ebenso über unsere Theorie hinausführen wird, wie wir glauben, über frühere vorgeschritten zu sein. Wir können es deshalb auch nicht als besonderen Vorwurf empfinden, daß an diesem oder jenem Punkt die Theorie auf Schwierigkeiten stößt. Es liegt kein Grund vor, warum in diesem Punkt die Biologie anspruchsvoller sein soll als die Physik, die von keiner Theorie verlangt, daß sie alles erklärt, und die einer brauchbaren Theorie nicht nur erlaubt, sondern sogar von ihr verlangt, daß sie bei Erweiterung der Erkenntnis entwicklungsfähig ist. Eine Theorie ist eben ein Schritt auf dem Wege der Erkenntnis, kein Ende am Ziel. So soll man auch ihre eventuellen Fehler nicht zu hart beurteilen eingedenk des für jeden Forscher geltenden ehrfürchtig-bescheidenen Wortes Goethes:

„Die Natur ist immer wahr, immer ernst, immer streng, sie hat immer recht — und die Fehler und Irrtümer sind immer der Menschen.“

Citierte Literatur.

N. B.: Von einer vollständigen Literaturliste wurde abgesehen, da sie ja so ziemlich die ganze Literatur über Vererbung und Entwicklungsmechanik enthalten müßte. Es wurden deshalb nur besonders erwähnte Arbeiten und wieder hauptsächlich die neueren aufgenommen. Wieweit meine Arbeiten sich mit denen früherer Autoren berühren, ergibt sich aus den Angaben bei GOLDSCHMIDT (1920), die meist nicht wiederholt wurden. Meine eigenen Arbeiten, soweit sie zum Ausgangspunkt dieses Buchs dienen, sind vollständig aufgezählt.

BLAKESLEE, A. F.: Types of mutation and their possible significance in evolution. Americ. naturalist Bd. 55. 1921.

— Variations in Datura due to changes in Chromosome number. Ibid. Bd. 56. 1922.

BONNIER, G.: Contributions to the knowledge of intra- and inter-specific relationships in Drosophila. Acta zool. Bd. 5. 1924.

BOVERI, TH.: Die Potenzen der Ascarisblastomeren. Festschr. R. Hertwig III. 1910.

— Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren. Jena: G. Fischer 1914.

— Zwei Fehlerquellen bei Merogenieversuchen. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 44. 1918.

BRANDT, W.: Extremitätentransplantationen an Triton taeniatus. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 103. 1924.

— Die Bedeutung des Raum- und Zeitfaktors für die Beurteilung der Konstitution eines Organismus. Würzburger Abh. a. d. Gesamtgeb. d. prakt. Med. N. F. 2. 1925.

BRIDGES, C. B.: The origin of variation in sexual and sex limited characters. Americ. naturalist Bd. 56. 1924.

— Sex in relation to chromosomes and genes. Americ. naturalist Bd. 59. 1925.

BROMAN, J.: Das sogenannte biogenetische Grundgesetz und die moderne Erblichkeitslehre. München u. Wiesbaden (citiert nach RUNNSTRÖM).

BUCHNER, P.: Das Schicksal des Keimplasmas der Sagitta. Festschr. R. Hertwig I. 1910.

— Vergleichende Eistudien I. Arch. f. mikr. Anat. Bd. 91. 1918.

CHILD, CHR. J.: Senescence an rejuvenescence. Chicago 1915.

CONKLIN, E. G.: Cellular differentiation in: Cowdry, General Cytology, University of Chicago Press. 1925.

CORRENS, C.: Untersuchungen über die Xenien bei Zea Mays. Ber. d. dtsch. botan. Ges. Bd. 17. 1899.

Crew, F. A. E.: Studies in intersexuality I. Proc. of the roy. soc. Bd. 95. 1923.
— Hermaphroditism in the pig. Journ. of obstetr. gynaecol. of the Brit. Empire Bd. 31. 1924.
Ekman, G.: Experimentelle Beiträge zur Herzentwicklung der Amphibien. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 106. 1925.
Federley, H.: Das Verhalten der Chromosomen bei der Spermatogenese der Schmetterlinge usw. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 9. 1913.
Gebhardt, F. A.: Die Hauptzüge der Pigmentverteilung im Schmetterlingsflügel. Verhandl. d. dtsch. zool. Ges. Bd. 22. 1912.
Geinitz, B.: Embryonale Transplantation zwischen Urodelen und Anuren. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 106. 1925.
Goerttler, K.: Die Formbildung der Medullaranlage bei Urodelen. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 106. 1925.
Goldschmidt, R.: Über die Vererbung der sekundären Geschlechtscharaktere. Münch. med. Wochenschr. 1911.
— Erblichkeitsstudien an Schmetterlingen I. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 7. 1912.
— Weitere Untersuchungen über Vererbung und Bestimmung des Geschlechts. Münch. med. Wochenschr. 1913.
— (mit H. Poppelbaum): Erblichkeitsstudien an Schmetterlingen II. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 11. 1914.
— Vorläufige Mitteilung über weitere Versuche zur Vererbung und Bestimmung des Geschlechts. Biol. Zentralbl. Bd. 35. 1915.
— A preliminary report etc. Proc. of the nat. acad. of sciences Washington Bd. 1. 1915.
— Genetic factors and enzyme reaction. Science Bd. 43. 1916.
— Die biologischen Grundlagen der konträren Sexualität und des Hermaphroditismus beim Menschen. Arch. f. Rassen- u. Gesellschaftsbiol. Bd. 12. 1916.
— Experimental intersexuality and the sex-problem. Americ. naturalist Bd. 50. 1916.
— A further contribution to the theory of sex. Journ. of exp. zool. Bd. 22. 1916.
— Intersexuality and the endocrine aspect of sex. Endocrinology Bd. 1. 1917.
— A preliminary report on some genetic experiments concerning evolution. Americ. naturalist Bd. 52. 1917.
— Intersexualität und Geschlechtsbestimmung. Biol. Zentralbl. Bd. 39. 1919.
— Untersuchungen zur Entwicklungsphysiologie des Flügelmusters der Schmetterlinge. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 47. 1920.

Goldschmidt, R., Mechanismus und Physiologie der Geschlechtsbestimmung. Gebr. Bornträger. Berlin 1920.
- - Die quantitativen Grundlagen von Vererbung und Artbildung. Roux' Vorträge u. Aufs., H. 24. 1920.
— Untersuchungen über Intersexualität. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 23. 1920.
— Erblichkeitsstudien an Schmetterlingen III. Der Melanismus der Nonne Lymantria monacha L. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 25. 1921.
— Zur Entwicklungsphysiologie der Intersexualität. Naturwissenschaften Bd. 9. 1921.
— mit E. Fischer: Argynnis paphia-valesina, ein Fall geschlechtskontrollierter Vererbung bei Schmetterlingen. Genetica Bd. 4. 1922.
— mit S. Saguchi: Die Umwandlung des Eierstocks in einen Hoden beim intersexuellen Schwammspinner. Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 65. 1922.
— Untersuchungen über Intersexualität II. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 29. 1922.
— Die Reifeteilungen der Spermatocyten in den Gonaden intersexueller Weibchen des Schwammspinners. Biol. Zentralbl. Bd. 42. 1922.
— Über Vererbung im Y-Chromosom. Ibid. 1922.
— mit K. Pariser: Triploide Intersexe bei Schmetterlingen. Ibid. Bd. 43. 1923.
— mit S. Minami: Über die Vererbung der sekundären Geschlechtscharaktere. Studia Mendeliana, Brünn 1923.
— Das Mutationsproblem. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u Vererbungslehre Bd. 30. 1923.
— Untersuchungen über Intersexualität III. Ibid. Bd. 31. 1923.
— Einige Materialien zur Theorie der abgestimmten Reaktionsgeschwindigkeiten. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 98. 1923.
— Untersuchungen zur Genetik der geographischen Variation I. Ibid. Bd. 101. 1924.
— Erblichkeitsstudien an Schmetterlingen IV. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 34. 1924.
— Richtigstellung zu Untersuchungen über Intersexualität II. Ibid. 1924.
— Bemerkungen über triploide Intersexe. Biol. Zentralbl. Bd. 45. 1925.
— Über die Erzeugung der höheren Stufen männlicher Intersexualität bei Lymantria dispar. Ibid. 1925.
— Nachweis der homogametischen Beschaffenheit von Geschlechtsumwandlungsweibchen. Ibid. Bd. 46. 1926.

Haecker, V.: Aufgaben und Ergebnisse der Phänogenetik. Bibliotheca Genetica Bd. 1. 1925.

Hagedoorn, A. L.: Autokatalytic substances the determinants for the inheritable characters. Vortr. Aufs. Entwickl. mech. Bd. 12. 1911.

Harms, J. W.: Individualzyklen als Grundlage für die Erforschung des biologischen Geschehens. Schriften d. Königsberger Gel. Ges. Bd. 1. 1924.

Harrison, R. G.: Experiments on the development of the forelimb of Amblystoma. Journ. of exp. zool. Bd. 25. 1918.

Hegner, R. W.: The germ cell cycle in animals. New York 1914.

Heidenhain, M.: Über die Grundlagen einer synthetischen Theorie des tierischen Körpers. Klin. Wochenschr. Bd. 4. 1925.

Herbst, C.: Vererbungsstudien X. Arch. f. Entwicklungsmech. Bd. 39. 1914.

Hinrichs, M. A.: Modification of development on the basis of differential susceptibility to radiation I. Journ. of morphol. a. physiol. Bd. 41. 1925.

Hoffmann, H.: Die individuelle Entwicklungskurve des Menschen. Berlin: Julius Springer 1922.

Huxley, J. S.: On sex glands and development. Journ. of heredity Bd. 13, 14. 1923.

— Early embryonic differentiation. Nature 23. II. 1924.

Jenkinson, J. W.: Three lectures on experimental embryology. Oxford 1912.

Jennings, H. S.: The numerical relations in the crossing-over of the genes etc. Genetics Bd. 8. 1923.

Johannsen, O. A.: Eye structure in normal and eye mutant Drosophilas. Journ. of morphol. Bd. 39. 1924.

Koch, A.: Morphologie des Eiwachstums der Chilopoden. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. B: Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. Bd. 2. 1925.

Kopeč, St.: Experiments on metamorphosis of insects. Bull. Acad. Science Cracovie B. 1917.

Krafka, J.: The effect of temperature upon facet-number in the bar-eye mutant of Drosophila. Journ. of gen. physiol. Bd. 2. 1920.

Küster, E.: Über Zonenbildung in kolloiden Medien. Jena 1913.

Lillie, F. R.: Supplementary note on twins in cattle. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 44. 1923.

Little, C. C. u. H. J. Bagg: The occurrence of four inheritable morphological variations in mice etc. Journ. of exp. zool. Bd. 41.

Maas, O.: Einführung in die experimentelle Entwicklungsgeschichte. Wiesbaden 1903.

Mangold, O.: Die Bedeutung der Keimblätter in der Entwicklung. Naturwissenschaften Bd. 13. 1924.

Martini, E.: Die Zellkonstanz und ihre Beziehungen zu anderen zoologischen Vorwürfen. Zeitschr. f. d. ges. Anat. Bd. 70. 1923.

Marx, A.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Determination der Medullarplatte. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 105. 1925.

Meisenheimer, J.: Die Vererbung von Art- und Geschlechtsmerkmalen bei Biston-Artkreuzungen. Zool. Jahrb., Abt. f. allg. Zool. u. Physiol. Bd. 41. 1924.

Minami, S.: Untersuchungen über das Flügelmosaik intersexueller Männchen von Lymantria dispar L. Zeitschr. f. wiss. Biol., Abt. D: Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 105. 1925.

Mohr, O. L.: Das Deficiency-Phänomen bei Drosophila melanogaster. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 30. 1923.

— A genetic and cytological analysis of a section deficiency etc. Ibid. Bd. 32. 1923.

Morgan, Th. H.: An attempt to analyze the constitution of the chromosomes etc. Journ. of exp. zool. Bd. 11. 1911.

— The modern theory of genetics and the problem of embryonic development. Physiol. review Bd. 3. 1923.

— C. B. Bridges, A. H. Sturtevant: The genetics of Drosophila. Bibliogr. Genetica II. 1925.

Muller, H. J.: Variations due to change in the individual gene. Americ. naturalist Bd. 56. 1922.

— u. E. Altenburg: The rate of change of hereditary factors in Drosophila. Proc. of the soc. f. exp. biol. a. med. Bd. 17. 1919.

Nabours, R. K.: Studies of inheritance and evolution in Orthoptera I—III. Journ. of gen. physiol. Bd. 3, 4. 1914, 1917.

Naef, A.: Die individuelle Entwicklung organischer Formen als Urkunde ihrer Stammgeschichte. (Zit. nach Runnström.) Jena 1917.

Newman, H. H.: Modes of inheritance in teleost hybrids. Journ. of exp. zool. Bd. 16. 1914.

Pol: Brachydactyly etc. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 229. 1921.

Poppelbaum, H.: Der Bildekräfteleib der Lebewesen. Goetheanum-Bücherei 1921.

Runnström, J.: Zur experimentellen Analyse der Entwicklung von Antedon. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 105. 1925.

Schleip, W.: Die Herkunft der Polarität des Eies von Ascaris megalocephala. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 100. 1924.

Schrader, F. and A. H. Sturtevant: A note on the theory of sex-determination. Americ. naturalist Bd. 57. 1923.

Spemann, H.: Entwicklungsphysiologische Studien am Tritonei. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen. 1901—03.

— Über die Determination der ersten Organanlagen des Amphibienembryos. Ibid. Bd. 43. 1918.

— Vererbung und Entwicklungsmechanik. Naturwissenschaften 1924.

Standfuss, M.: Experimentelle zoologische Studien. Denkschr. Schweizer Ges. Naturwissensch. 1908.

— Mitteilungen zur Vererbungsfrage. Mitt. Schweizer entomol. Ges. Bd. 12. 1914.

Stockard, Ch. R.: Developmental rate and structural expresssion. Americ. journ. of anat. Bd. 28. 1921.

Stockard, Ch. R.: The significance of modifications in body structure. Harvey Soc. Lect. 1921—22.
Sturtevant, A.: Inheritance of direction of coiling in Lymnaea. Science Bd. 58. 1923.
— The effects of unequal crossing over at the bar locus in Drosophila. Genetics Bd. 10. 1925.
— and T. H. Morgan: Reverse mutation of the bar gene correlated with crossing over. Science N. S. Bd. 57. 1923.
Süffert, F.: Bestimmungsfaktoren des Zeichnungsmusters beim Saisondimorphismus von Araschnia levana-prorsa. Biol. Zentralbl. Bd. 44. 1924.
Tanaka, Y.: Maternal inheritance in Bombyx mori. Genetics Bd. 9. 1924.
Thompson, D'Arcy: Growth and Form. 1916.
Übisch, L. von: Über die unabhängige Linsenbildung bei Rana fusca. Wilh. Roux' Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen Bd. 106. 1925.
Weinland, E.: Über die Stoffumsetzungen während der Metamorphose der Fleischfliege. Zeitschr. f. Biol. Bd. 47.
Wettstein, F. von: Morphologie und Physiologie des Formwechsels der Moose auf genetischer Grundlage I. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 33. 1924.
— Kreuzungsversuche mit multiploiden Moosrassen II. Biol. Zentralbl. Bd. 44. 1924.
Wilson, E. B.: The cell in development and heredity. 3 ed. Macmillan. 1925.
Witschi, E.: Ergebnisse der neueren Arbeiten über die Geschlechtsprobleme bei Amphibien. Zeitschr. f. indukt. Abstammungs- u. Vererbungslehre Bd. 31. 1923.
Wright, S.: An intensive study of the inheritance of color etc. Carnegie Inst. Washington Publ. 241, P. II. 1916.
— Color inheritance in mammals. Journ. of heredity Bd. 8, 9. 1917—18.
— The factors of the albino-series of guinea pigs etc. Genetics Bd. 10. 1925.
Zeleny, C.: The temperature coefficient of a heterozygote etc. Biol. bull. of the marine biol. laborat. Bd. 44. 1923.

Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen. Herausgegeben von Wilhelm Roux.

Heft XXI: **Das Kontinuitätsprinzip und seine Bedeutung in der Biologie.** Von Jan Dembowski. 137 Seiten. 1919. Vergriffen.

Heft XXII: **Die Regulationen der Pflanzen.** Von Prof. Dr. phil. Emil Ungerer. Erschien 1926 in zweiter Auflage als Zehnter Band der „Monographien aus dem Gesamtgebiet der Physiologie der Pflanzen und der Tiere." XXIV, 364 Seiten. RM 22.80; gebunden RM 24.—

Heft XXIII: **Restitution und Vererbung.** Experimenteller, kritischer und synthetischer Beitrag zur Frage des Determinationsproblems. Von Professor Dr. Vladislav Ruzicka, Vorstand des Instituts für Allgemeine Biologie und Experimentelle Morphologie der Medizinischen Fakultät in Prag. 71 Seiten. 1919. Vergriffen.

Heft XXIV: **Die quantitative Grundlage von Vererbung und Artbildung.** Von Prof. Dr. Richard Goldschmidt, (Kaiser-Wilhelm-Institut für Biologie, Berlin-Dahlem.) Mit 28 Abbildungen. 167 Seiten. 1920. Vergriffen.

Heft XXV: **Teratologie und Teratogenese.** Nach Vorlesungen, gehalten an der Wiener Universität im Wintersemester 1911/1912. Von Hans Przibram. 95 Seiten. 1920. Vergriffen.

Heft XXVI: **Die Grundprinzipien der rein naturwissenschaftlichen Biologie** und ihre Anwendung in der Physiologie und Pathologie. Von Dr. Erwin Bauer-Prag. 79 Seiten. 1920. Vergriffen.

Heft XXVII: **Das Evolutionsproblem und der individuelle Gestaltungsanteil am Entwicklungsgeschehen.** Von Prof. Dr. Franz Weidenreich. 124 Seiten. 1921. Vergriffen.

Heft XXVIII: **Über die Vorstellbarkeit der direkt bewirkten Anpassungen und der Vererbung erworbener Eigenschaften durch das Prinzip der virtuellen Verschiebungen.** Ein Beitrag zur theoretischen Biologie. Von Dr. Otto Jackmann-Sangerhausen. Mit 15 Textabbildungen. IV, 123 Seiten. 1922. RM 5.—

Heft XXIX: **Die allgemeine Biologie als Lehrgegenstand des medizinischen Studiums.** Ein Gutachten, vorgelegt den Regierungen Mitteleuropas. Von Prof. Dr. Vlad. Ruzicka-Prag. 32 Seiten. 1922. Vergriffen.

Heft XXX: **Die Prinzipien der Streifenzeichnung bei den Säugetieren,** abgeleitet aus Untersuchungen an den Einhufern. Von Dr. phil. et med. Hans Krieg-Tübingen. Mit 58 Abbildungen im Text. IV, 102 Seiten. 1922. RM 5.—

Heft XXXI: **Die Geltung der von W. Roux und seiner Schule für die ontogenetische Entwicklung nachgewiesenen Gesetzmäßigkeiten auf dem Gebiete der phylogenetischen Entwicklung.** Ein Beitrag zur Theorie der Stammesentwicklung (Theorie des phylogenetischen Wachstums). Von Hermann Kranichfeld. IV, 92 Seiten. 1922. RM 4.50

Heft XXXII: **Formen und Kräfte in der lebendigen Natur.** Beitrag VII zur synthetischen Morphologie. Von Prof. Dr. Martin Heidenhain, Vorstand des Anatomischen Instituts zu Tübingen. Mit 22 Abbildungen. VI, 136 Seiten. 1923. RM 5.60

Heft XXXIII: **Gegenwärtige Anschauungen über den Neurotropismus.** Von Dr. J. Francisco Tello-Madrid. Mit 15 Abbildungen im Text. Aus dem Spanischen übersetzt von Dr. E. Herzog-Heidelberg. 73 Seiten. 1923. RM 6.—

Heft XXXIV: **Vitalismus und Pathologie.** Von Dr. Bernhard Fischer, o. Prof. der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie, Direktor des Senckenbergischen Pathologischen Instituts der Universität zu Frankfurt a. M. 173 Seiten. 1924. RM 8.40

Ab 1926 erscheinen weitere Hefte unter dem Titel: „Abhandlungen zur Theorie der organischen Entwicklung", s. umstehend.

Abhandlungen zur Theorie der organischen Entwicklung. Roux' Vorträge und Aufsätze über Entwicklungs-Mechanik der Organismen. Neue Folge. Herausgegeben von **H. Spemann,** Freiburg i. Br., **W. Vogt,** München, **B. Romeis,** München.

Heft 1: **Adaptiogenese und Phylogenese.** Zur Analyse der Anpassungserscheinungen und ihrer Entstehung. Von **Albert Eide Parr,** Bergen. 62 Seiten. 1926. RM 4.20

Heft 2: **Das Exponentialgesetz als Grundlage einer vergleichenden Biologie.** Von Dr. **Ernst Janisch,** Dahlem, Biologische Reichsanstalt für Land- und Forstwirtschaft. Mit 400 Abbildungen. Erscheint Anfang 1927.

Gesammelte Abhandlungen zur Vererbungswissenschaft aus periodischen Schriften 1899—1924. Von **Carl Correns.** Mit 128 Textfiguren, 4 Tafeln und einem Bildnis nach einer Radierung von Hans Meid. (Zum 60. Geburtstag von Geheimrat Prof. Dr. phil. et med. C. E. Correns, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Vererbungswissenschaft.) IX, 1299 Seiten. 1924. RM 96.—

Gregor Johann Mendel. Leben, Werk und Wirkung. Von Dr. **Hugo Iltis,** Brünn. Herausgegeben mit Unterstützung des Ministeriums für Schulwesen und Volkskultur in Prag. Mit 59 Abbildungen im Text und 12 Tafeln. VII, 426 Seiten. 1924. RM 15.—; gebunden RM 16.80

Theoretische Biologie vom Standpunkt der Irreversibilität des elementaren Lebensvorganges. Von Prof. Dr. **Rudolf Ehrenberg,** Privatdozent für Physiologie an der Universität Göttingen. VI, 348 Seiten. 1924. RM 9.—

Die Zweckmäßigkeit in der Entwicklungsgeschichte. Eine finale Erklärung embryonaler und verwandter Gebilde und Vorgänge. Von **Karl Peter,** Greifswald. Mit 55 Textfiguren. X, 323 Seiten. 1920. RM 10.—

Einführung in die allgemeine und spezielle Vererbungspathologie des Menschen. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Von Dr. **Hermann Werner Siemens,** Privatdozent für Dermatologie an der Universität München. Zweite, umgearbeitete und stark vermehrte Auflage. Mit 94 Abbildungen und Stammbäumen im Text. IX, 286 Seiten. 1923. RM 12.—

Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Von Dr. **Julius Bauer,** Privatdozent für innere Medizin an der Universität Wien. Dritte, vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 69 Abbildungen. XII, 794 Seiten. 1924. RM 40.—; gebunden RM 42.—

Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Von Prof. Dr. **Friedrich Martius,** Geheimer Medizinalrat, Direktor der Medizinischen Klinik an der Universität Rostock. Mit 13 Textabbildungen. VIII, 259 Seiten. 1914. (Enzyklopädie der Klinischen Medizin, Allgemeiner Teil.) RM 12.60

LANE MEDICAL LIBRARY

To avoid fine, this book should be returned on
or before the date last stamped below.

MAR 15 '30
MAR 30 1964
APR 4 1964